

StatusPraesens

гинекология акушерство бесплодный брак

#4 [27] 08 / 2015 / StatusPraesens

[С позиции эколого-репродуктивного
диссонанса ПМС – это недовольство
незабеременевшей матки...]

{ цитата }

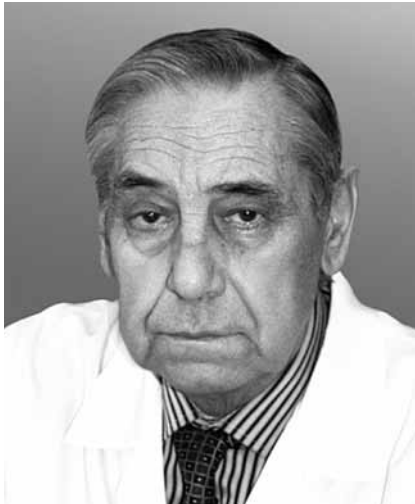
тема
№
номера

Эколого- репродуктивный диссонанс: поезд ушёл?



ISSN 2074-2347
9 772074 234773
15004

Эколого-репродуктивный диссонанс: не повторить судьбу динозавров • СПКЯ: метформин назначаем мы • ПМС — сигнал «Поменяй мужа!» • Эндометриоз и тазовая боль: что мы лечим? • Гомоцистеин — новая «страшилка» вселенского масштаба • Здоровым внукам — здоровые бабушки • Роды дома: не только «против», но и «за» • Бордовая линия: динамика раскрытия шейки матки в родах без влагалищного исследования



Уважаемые коллеги!

По итогам первого полугодия из официальных источников прозвучала информация о том, что в нашей стране уровень смертности превысил рождаемость. И пока не видно перспектив для изменения этой ситуации в лучшую сторону. Хотя численность населения постепенно растёт (и это отражено в официальных статистических отчётах), увы, нам далеко до **традиций многодетности**, наблюдавшихся в России век-два назад. Не в каждой семье есть даже один ребёнок, что уж говорить о двух или трёх? И всё более типичной становится картина, когда женщина сознательно откладывает деторождение на более поздний срок, пытается осилить карьерную лестницу, стать финансово независимой. Природа заложила в женском организме **программу** весьма небольшого числа менструальных циклов, чередующихся с рождением и грудным вскармливанием младенцев. И в неё изначально не были вписаны прерывания нежеланных беременностей с катастрофическими последствиями для здоровья женщины, в том числе и репродуктивного; многочисленные соматические заболевания — всё то, что мы наблюдаем сегодня и что, собственно, составляет понятие **«эколого-репродуктивный диссонанс»**.

Необходимо отметить, что демографическое развитие РФ — это не только медицинская, но и огромная социальная проблема, многие вопросы которой до настоящего времени остаются трудноразрешимыми. Это знание раньше было **уделом немногих**, однако сейчас возникла критическая необходимость во всё большем охвате врачей (не только акушеров-гинекологов, но и других специалистов) такого рода информацией. Сразу несколько статей из выпуска журнала, который вы держите в руках, посвящены теме эколого-репродуктивного диссонанса и, самое главное, — тому, как сделать **качество жизни** наших пациенток достойным.

Стремление врачей к познанию, повышению профессионального уровня, внедрение новых медицинских технологий во многом позволит выработать положительные тенденции в демографической ситуации в России.

Желаю всем вам здоровья, благополучия, успехов и удачи во всех делах и нелёгкой профессиональной деятельности.

Зав. кафедрой акушерства и гинекологии
лечебного факультета Московского
государственного медико-стоматологического
университета им. А.И. Евдокимова,
проф. **И.Б. Манухин**

Флебодиа 600 – единственный
в России французский венотоник
с удобным режимом приема –
1 таблетка 1 раз в день



Флебодиа

600 мг Диосмин

- Лечение заболеваний вен у женщин вне и во время беременности
- Может применяться у беременных во II–III триместрах



Краткая информация по применению лекарственного препарата Флебодиа 600*

МНН: диосмин (diosmine). **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав на 1 таблетку.** **Действующее вещество:** диосмин в пересчете на сухое вещество – 600 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** ангиопротекторное средство. **Показания к применению.** В составе комплексной терапии: для устранения симптомов лимфовенозной недостаточности нижних конечностей (ощущение тяжести или усталости в ногах, боль); дополнительное лечение при нарушении микроциркуляции; симптоматическая терапия острого геморроя. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет, беременность I триместр (опыт применения ограничен). **Беременность и грудное вскармливание.** До сих пор в клинической практике не было сообщений о каких-либо побочных эффектах при применении препарата у беременных. Применение в период беременности во II и III триместрах возможно только по назначению врача в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В экспериментальных исследованиях не было выявлено тератогенного воздействия на плод. Во время грудного вскармливания не рекомендуется прием препарата, т.к. отсутствуют данные о проникновении препарата в грудное молоко. **Способ применения и дозы.** Перед применением препарата следует проконсультироваться с врачом. Препарат предназначен для приема внутрь. При варикозном расширении вен нижних конечностей и хронической лимфовенозной недостаточности (отеки, боли, судороги) назначают по 1 таблетке в сутки утром натощак. Продолжительность терапии обычно составляет 2 месяца. При обострении геморроя препарат назначают по 2–3 таблетки в сутки во время еды в течение 7 дней. **Побочное действие.** В редких случаях повышенная чувствительность к компонентам препарата, требующая перерыва в лечении: со стороны желудочно-кишечного тракта – диспептические расстройства (изжога, тошнота, боли в животе), со стороны центральной нервной системы – головная боль. **Условия отпуска из аптек:** без рецепта.

*Для получения полной информации ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Флебодиа 600. Информация для специалистов здравоохранения. Регистрационное удостоверение: П N016081/01.

Реклама

status

гинекология акушерство

#4 [27]

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: Татьяна Анатольевна Добрецова,
Ольга Александровна Катаева

Выпускающие редакторы: Наталья Левкина, Марина Зайкова

Научные эксперты: канд. мед. наук Игорь Александрович Алеев, Ольга Дмитриевна Руднева,
канд. мед. наук Сергей Александрович Князев

Вёрстка: Юлия Скучоткина, Роман Рябов. **Инфографика:** Вадим Ильин, Роман Кузнецов,
Лина Разгулина, Юлия Скучоткина. **Корректор:** Елена Сосегова

Руководитель отдела по сотрудничеству с индустрией: Юлия Серёгина (ys@praesens.ru)

Медицинские и литературные редакторы: Ольга Катаева, Татьяна Добрецова, Хильда
Симоновская, Ольга Руднева, Ирина Ипастова, Татьяна Рябинкина, Маргарита Труш,
Юлия Бриль, Елена Акуленко, Екатерина Серёгина, Татьяна Рыжова

Отдел подписки: Юлия Митрошенкова

Учредитель журнала 000 «Медиабюро Статус презенс» (121615, Москва, Рублёвское шоссе, д. 14, корп. 3, оф. 64). Торговая марка и торговое имя StatusPraesens являются исключительной собственностью 000 «Статус презенс» / Издатель журнала. Журнал печатается и распространяется 000 «Медиа-бюро Статус презенс» (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 августа 2015 г. / Адрес и телефон редакции: 105082, Москва, ул. Большая Почтовая, д. 26в, стр. 2, бизнес-центр PostelPlaza, 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 репродуктивной медицины (МАРС). Отпечатано в ЗАО «Алмаз-Пресс». Адрес 109548, Москва, ул. Шосейная, д. 40 / Приланные 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 учредителя. 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 bettyimages/fotobank.ru. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков: Shutterstock, iStock, fotolia.

© 000 «Статус презенс»

© 000 «Медиабюро Статус презенс»

© Оригинальная идея проекта: Радзинский В.Е., Маклецова С.А., Кристал В.Г.

raeSen

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)
Аксёненко Виктор Алексеевич (Ставрополь)
Артымук Наталья Владимировна (Кемерово)
Баранов Алексей Николаевич (Архангельск)
Бахалова Наталья Васильевна (Калининград)
Башмакова Надежда Васильевна (Екатеринбург)
Белоцерковцева Лариса Дмитриевна (Сургут)
Бреусенко Валентина Григорьевна (Москва)
Бурдули 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)
Гриджик 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)

Оразмурадов Агамурад Акмамедович (Москва)
Ордянец Ирина Михайловна (Москва)
Пасман Наталья Михайловна (Новосибирск)
Пекарев Олег Григорьевич (Новосибирск)
Пенжоян Григорий Артёмович (Краснодар)
Пестрикова Татьяна Юрьевна (Хабаровск)
Подзолкова Наталия 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 Ираида Степановна (Москва)
Сичинава 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)
Фаткуллин Ильдар Фаридович (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 беременность

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

- | | | |
|----|--------------------------|--|
| 9 | СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА | |
| 13 | МЕДПОЛИТ | Будьте как дома
Можно ли совместить безопасность и комфорт во время родов?
Князев С.А. |
| 23 | COTRA-VERSION | Эколого-репродуктивный диссонанс: что это?
Ключевое гинекологическое открытие поколения:
почему динозавр вымер, а мы ещё нет (редакционная статья)
Радзинский В.Е., Симоновская Х.Ю., Маклецова С.А. |
| 29 | АНАТОМИЯ ДОСТОВЕРНОСТИ | Конец эпохи радикализма
Интермиттирующая терапия симптомной миомы матки
Тотчиев Г.Ф., Добрецова Т.А., Алеев И.А. |
| 37 | VIA SCIENTIARUM | «Половая жизнь» головного мозга
ПМС: возможности гормональной коррекции психоэмоциональных расстройств
Кузнецова И.В. |
| 42 | | Туманность малого таза
Тазовая веноконгестия как одна из ведущих причин хронической тазовой боли
Артымук Н.В., Руднева О.Д. |
| 50 | | Эндометриоз и тазовая боль: что мы лечим?
О природе болевого синдрома при эндометриозе и возможностях терапии
Кузнецова И.В. |
| 57 | ПЕХТ-ПРОСВЕТ | Она важнее, чем считали раньше
Фолатный дефицит: накопление фактов продолжается
Пустотина О.А., Руднева О.Д., Катаева О.А. |

содержание номера

66

Типичные ситуации — типовые решения

Клинические примеры использования неконтрацептивных возможностей КОК женщинами юного и молодого возраста

Шестакова И.Г., Рябинкина Т.С.

74

ИНТЕРНЕТ-ЛЕДОКОЛ

77

ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ **Институт благородных... бабушек**

Биологическая роль менопаузального перехода и терапевтические возможности фитоэстрогенов

Радзинский В.Е., Добрецова Т.А., Рыжова Т.Е.

84

Репродукция ЧФ+: рано списывать в архив

Контрацепция в период менопаузального перехода

Овсянникова Т.В., Куликов И.А.

92

Карта «белых пятен»: ориентация на местности

Современные принципы диагностики и терапии склероатрофического лишая

Горбунова Е.А., Аполихина И.А.

101

ЧТО И ТРЕБОВАЛОСЬ
ДОКАЗАТЬ

Король пакостей

Влияние гомоцистеина на здоровье и репродукцию. Современный взгляд
Хлыбова С.В., Ипастова И.Д.



...уровень гомоцистеина в организме взрослого человека колеблется в пределах 5—15 мкмоль/л. Именно эти данные в качестве нормативных используют коммерческие лаборатории. Однако, учитывая причастность этого вещества ко многим патологическим процессам в организме, CDC «безопасную» для здоровья концентрацию гомоцистеина у женщин определяет как 4,5—8,1 мкмоль/л.

111

РАБОТА
НАД ОШИБКАМИ

Предохранительный клапан для медикаментозной менопаузы

Минимизация побочных эффектов медикаментозной менопаузы как путь повышения комплаентности при лечении женщин с эндометриозом

Татарова Н.А.

status Praesens

гинекология акушерство бесплодный брак

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

117 ЭКСТРАГЕНИТОЛОГИЯ

Проклятие Штейна—Левентала

Синдром поликистозных яичников: междисциплинарная полисиндромность и основы патогенетической терапии

Шестакова И.Г., Бриль Ю.А.

126

В железных тисках обстоятельств

Лечим гемоглобин железом. Опыт белорусских коллег

Занько С.Н., Петухов В.С.

134

Успеть... похудеть

Метаболический синдром и беременность: о рисках и терапевтических возможностях

Савельева И.В., Баринов С.В.

141 РОДЗАЛ

Этюд в багряных тонах

Визуальные методы оценки дилатации шейки матки в родах

Князев С.А., Рыжова Т.Е.



...Из методов визуальной оценки течения I периода родов, таких как высота стояния контракционного кольца, следует выделить один, который качественно отличается от остальных тем, что даёт возможность наблюдать за динамикой родовой деятельности с относительно высокой точностью. Речь идёт о феномене, который получил название багровая линия.

147 CASUISTICA

Успеть до точки невозврата

Клинический разбор парных случаев: материнской смерти (острый жировой гепатоз печени беременных) и near miss (HELLP-синдром)

Князев С.А.

155 КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

Острая жировая дистрофия печени у беременных

Национальные клинические рекомендации по анестезии и интенсивной терапии при острой жировой дистрофии печени у беременных

Куликов А.В., Шифман Е.М.

162 ЛИТЕРАТУРА И ИСТОЧНИКИ

Круг замкнулся?

О влиянии времени, обстоятельств и эпохи на жизнь
и здоровье женщины



Главный редактор
проф. Виктор Радзинский

Беспрецедентное в истории человечества снижение материнской смертности вселяет оптимизм и порождает новые перспективы для репродуктивной медицины первой половины XXI века. Преобладание научных и клинических разработок, направленных на беременную, роженицу и младенца, должно оказать долгожданное влияние на проблемы репродуктивного здоровья и гинекологическую заболеваемость. Уже несколько лет в стране и мире структуру причин материнской смертности с большим отрывом возглавляют экстрагенитальные заболевания, и можно не сомневаться, что ассоциированные с ними гинекологические нарушения можно и нужно корректировать. Насколько в патогенезе взаимосвязаны уже известные детерминанты, какие приоритеты в оздоровлении женщин репродуктивного возраста предстоит проанализировать и изучить?

Достижения медицины, основанной на доказанном, позволяют дифференцировать **действительные болезни** и «придуманные» — исходы лечения, разумеется, будут другими. Каждая из тем заслуживает детального обсуждения (что и происходит на страницах журнала): бремя метаболического синдрома и возможности его коррекции в гинекологической практике, эволюционная обусловленность предменструального синдрома, варианты преодоления порочной цепи нейроэндокринных взаимоотношений в зависимости от возраста пациентки и многое другое. Вот почему наличие в штатном расписании женской консультации **должности «гинеколог-эндокринолог»** можно считать вредным. Это же «лазейка» для остальных врачей, позволяющая не овладевать в полной мере знаниями об эндокринно детерминированных заболеваниях (около 80% в структуре всех гинекологических нозологий!), а лечить их «по старинке» без видимых результатов, в самых упорных случаях **переадресовывая** более компетентному в эндокринологии коллеге. Получается имитация полезной деятельности.

Наряду с открытиями обсуждаем и неудачи: многие десятилетия попыток хирургического лечения СПКЯ — яркий пример неадекватных действий при недостаточно изученном патогенезе. Эндометриоз вообще и синдром хрониче-

[Наличие в штатном расписании женской консультации должности «гинеколог-эндокринолог» можно считать вредным. Это же «лазейка» для остальных врачей, позволяющая не овладевать в полной мере знаниями об эндокринно детерминированных заболеваниях, а лечить их «по старинке» без видимых результатов.]

ской тазовой боли в частности — не должна диагностика **глотиться годами и десятилетиями!** Уже традиционный разбор парных случаев материнской смерти и near miss. Даже если последовательность нежелательных событий в основе заболевания установлена, но эти сведения не трансформируются в рациональную врачебную тактику, улучшения результатов терапии **жгать не приходится.**



Современное человечество живёт в условиях **эколого-репродуктивного диссонанса**. Впервые в стране об этом заговорил акад. В.Н. Серов, понимание сути этого явления добавляет недостающие штрихи к этиологии и патогенезу многих гинекологических заболеваний.

Если ещё 150 лет назад за всю жизнь у женщины было **50–60 менструаций** (с 13 до 16 лет, потом замужество, роды, эксклюзивное грудное вскармливание 1,5–2 года, затем 1–2 менструации и опять беременность с повторением цикла на протяжении 18–20 лет), то понятно, что эволюцией не было обеспечено **безболезненного перехода** к 300–400 менструациям, как это происходит в наши дни. А «бездеятельность» молочных желёз! Таким образом, современная женщина, вместо того чтобы выполнять ожидаемую программу «беременностей-рождений-вскармливаний», десятилетиями подвержена маятникообразным колебаниям гормонального статуса, ежемесячно **переносит дискомфорт**, связанный с менструацией, и получает микротравму яичника в виде овуляции, причём, что наиболее обидно, в большинстве случаев совершенно напрасно!

Доказано, что менструация не имеет самостоятельного адаптивного или какого-либо другого полезного для женщины значения. При хорошем развитии событий весь **грандиозный труд** женского организма по поддержанию фертильности в «боеготовом» состоянии оказывается ненужным (при успехе контрацептивных мероприятий), а если события развиваются наиболее драматично, то зачатие совершается, за ним следуют аборт и последствия, поскольку беременность оказалась нежеланной для женщины. Даже если наша героиня родит трижды на протя-

жении своей репродуктивной карьеры (в среднем, как известно, это происходит реже), доля **«полезных»** менструальных циклов всё равно смехотворна — около 0,75%.

Всё остальное время маховик трудится, пожирая ценные ресурсы и заставляя женщину мириться с соответствующими неудобствами, не просто зря, но и во вред. Именно отсюда берут начало крайне высокая гинекологическая заболеваемость, все нейроэндокринные синдромы, миомы, эндометриозная болезнь. До тех пор пока не станет ясно, как преодолевать сложившееся несоответствие между биологически запрограммированными и реально существующими репродуктивными паттернами, не приходится ожидать снижения гинекологической заболеваемости. Впрочем, конструктивные идеи на этот счёт есть, см. публикацию «Эколого-репродуктивный диссонанс: что это?» на с. 23.



Почти миллион аборт в год и первое место в мире по числу прерываний беременности никак не располагает к излишнему оптимизму касательно гинекологического здоровья нации и перспектив изменения этого показателя. В основе **отечественной проабортной культуры** лежит именно доступность, ведь практически все убедительно эффективные способы предупреждения зачатия стоят денег, а искусственный

аборт следует начинать с идеологической врачебной революции, и первым её этапом должна стать финансовая поддержка фондами ОМС исключительно медикаментозного, более щадящего аборта.

Медицинской общественности очевидно, что **полный запрет абортов** приведёт лишь к росту криминальных вмешательств и их трагических последствий (материнская смертность), как уже случилось в истории нашей и других стран. А глобальный приоритет в форме государственного субсидирования должен быть отдан именно **профилактике** нежеланных беременностей и последующих абортов, ведь давно декларируемая, но от этого не ставшая хуже мысль: предупреждать всегда целесообразнее (в том числе экономически), чем лечить и реабилитировать.



Так **круг замыкается**: генетическая обусловленность, неблагоприятная наследственность пациенток, упущенные профилактические возможности и наши собственные терапевтические ошибки стоят между нами и будущим, когда практически любые гинекологические заболевания и акушерские осложнения можно будет корректировать с лёгкостью. Вряд ли удастся прямо завтра рожать больше, вскармливать дольше, болеть реже и лучше лечить... Но стремиться к этому нужно.

[В 2013 году опубликованы данные о том, что дилатация шейки матки при хирургическом аборте (бесплатном в рамках системы ОМС) или других внутриматочных манипуляциях в 1,5 раза повышает риск преждевременных родов.]

аборт оплачивает государство в рамках системы ОМС — для женщины манипуляция должна быть бесплатна. Но далеко не безвредна: к примеру, в 2013 году опубликованы данные о том, что дилатация шейки матки при хирургическом аборте или других внутриматочных манипуляциях в 1,5 раза повышает риск преждевременных родов. Оздоровление российских жен-

Предлагаемый выпуск журнала представляет читателю все необходимые сведения для того, чтобы принять собственные решения, позволяющие редуцировать влияние эколого-репродуктивного диссонанса на жизнь и здоровье женщины. **SP**

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 противoinфекционной 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 остаётся в «золотом резерве»? • Фильтрация бактериального эндотоксина при сепсисе как жизнеспасующая технология

ЕЩЁ...

Специальные заседания для акушеров 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**



StatusPraesens

Мед полит

Для библиографических ссылок

• Князев С.А. Можно ли совместить безопасность и комфорт во время переговоров? // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №4 (27). — С. 13–19.

будьте как дома

Можно ли совместить безопасность и комфорт во время родов?



Автор: Сергей Александрович Князев,
канд. мед. наук, StatusPraesens (Москва)

Домашние роды, всё больше набирающие популярность в последнее время, — разочарование в государственной медицине или просто переходящая мода? И почему же российские акушеры так активно выступают **против** подобной практики, а сторонники рождения ребёнка во внебольничных условиях отвечают им градом колкостей и обвинений во всех смертных грехах? Категоричное мнение дипломированных специалистов — это обычный консерватизм, свойственный человеку? Боязнь акушеров остаться без работы или попытка уберечь будущую мать от фатальных последствий такого решения? Есть ли вообще какие-либо неоспоримые преимущества у домашних или стационарных родов? Поиск ответа на эти и множество других вопросов — в статье.

Получение действительно полной информации о преимуществах или недостатках того или иного способа ведения родов немыслимо без статистических данных. Деятельность государственных учреждений **отражена отраслевой статистикой** и к тому же находится в открытом доступе. Оценить же исходы домашних родов в Российской Федерации достаточно сложно, так как в официальной статистике учитывают только женщин, доставленных в стационар после совершившихся домашних родов.

Этот пробел обусловлен тем, что домашние роды в нашей стране находятся как бы **вне правового поля** — лицензий на подобную практику в России не существует, а организации, предлагающие эти услуги, функционируют на полуправовом положении. В результате мы можем только приблизительно оценить объём внебольничных родов от их общего числа. При этом происходит **смещение** случаев, когда женщина целенаправленно рожает вне стационара

и когда она не успевает добраться до роддома в силу **различных обстоятельств**, чаще всего из-за быстрых родов.

Можно ли разобраться в подобной путанице и причинах, по которым беременные отказываются рожать в лечебном учреждении, и определить возможные преимущества домашних родов?

«Отказники»: кто они?

В числе пациенток, выбирающих внебольничные роды, встречаются женщины с самыми разнообразными психотипами и мотивацией: от абсолютно адекватных людей, тщательно **взвешивающих** все «за» и «против» и в зависимости от сложившейся ситуации принимающих решение, до крайне резко настроенных женщин, полностью отрицающих любую врачебную помощь и проповедующих чуть ли не «естественный отбор». Именно последние часто становятся жертвой деятелей, обычно не

[Домашние роды в нашей стране находятся как бы вне правового поля — лицензий на эту практику в России не существует, а организации, предлагающие такие услуги, функционируют на полуправовом положении.]

имеющих никакого акушерского образования и «обрабатывающих» своих клиентов по технологиям тоталитарных сект.

Лиц, пропагандирующих роды на дому, также можно разделить на две группы, пусть и весьма условно: предлагающих подобные роды по убеждениям и извлекающих из этого коммерческую выгоду. Отличить первых от вторых достаточно затруднительно, поскольку ради получения материального вознаграждения нечистоплотные дельцы выдают себя за ярых сторонников любой, в том числе выглядящей абсурдно идеи, и даже профессионалу трудно увидеть за агрессивной маскировкой, имитирующей пограничное психическое состояние, тонкий меркантильный расчёт. Подобным образом работают многие деструктивные секты, обещая за материальные пожертвования в свой карман «манну с небес». В процессе агитации за домашние роды в ход идут близкие лозунги: роды от Бога, божественное рождение, связь с космосом — и любой другой подобный набор штампов, сильно действующий на женщин с лабильной психикой.

[Врачебный контроль над домашними родами необходим с первого шага — отбора женщин с низким акушерским риском, которым квалифицированные врачи, а не «духовные» акушеры разрешают рожать в тех местах, в которых захотят сами беременные.]

Как и в секте, главное — убедить женщину отказаться от любого общения с лицами, которые могут развенчать их психически неадекватные идеи. Зачастую именно поэтому женщины, подвергшиеся подобной «обработке», не ходят в женские консультации и не обращаются к врачам до тех пор, пока ситуация не станет совсем критической. Поскольку здоровая женщина, как правило, рождает без проблем, деятельность таких «духовных акушеров» может продолжаться довольно долгое время, тем более что даже в случае фатального исхода родов после соответствующей «промывки мозгов» их клиенты искренне думают, что сами виноваты в смерти ребёнка или женщины, поскольку мало молились или много грешили. Далеко не всегда дело доходит до юридических последствий. Вопрос пресечения подобной деятельности лежит в правовом поле правоохранительных органов, и задача врача своевременно сообщать обо всех ставших ему известными преддентах такого рода деятельности.

Другое дело люди, делающие осознанный выбор на основе собственного негативного опыта от общения с государственным родовспоможением или опыта близких родственников. Как правило, в этих случаях беременную наблюдают в женской консультации, на родах присутствуют приглашённые лица с акушерским образованием и после родов женщину нередко транспортируют в родильный дом. Главными аргументами своего выбора женщины называют боязнь ненужных меди-

цинских вмешательств, некомфортную обстановку, риск госпитальной инфекции и нежелание находиться несколько дней в больничном учреждении, когда через несколько часов после родов они чувствуют себя вполне способными вести обычную жизнь и самостоятельно ухаживать за своим ребёнком. Насколько обоснованы эти аргументы?

Свобода под тщательным контролем

В декабре 2014 года эксперты лондонского Национального института здоровья и усовершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) опубликовали новое руководство по организации помощи при неосложнённых родах, уходу за здоровыми роженицами и новорождёнными¹. Одним из оснований для создания этого документа стало сравнительное исследование исхода родов в зависимости от места родоразрешения.

Группа норвежских учёных под руководством Эллен Бликс² (Ellen Blix) на протяжении 1990—2007 годов изучала исходы 1631 запланированных домашних родов для матерей и новорождённых, сравнивая их с результатами стационарного родоразрешения. Выводы оказались довольно интересными: женщины с низким акушерским риском могут выбирать любое место родов — в домашних условиях, в отдельном акушерском учреждении или в родильном отделении в составе многопрофильного стационара. У многорожавших исходы для детей одинаковы независимо от места родоразрешения. А вот при первых родах случаи рождения ребёнка с меконияльной аспирацией или энцефалопатией в домашних условиях регистрировали в 2 раза чаще.

В целом отмечено, что при домашних родах реже выполняли кесарево сечение (8 против 12,1% у первородящих и 0,7 против 3,5% у многорожавших), реже рассекали промежность (16,5 против 24,2% и 1,5 против 5,6% соответственно) и выполняли оперативные пособия, такие как вакуум-аспирация и наложение акушерских щипцов (12,6 против 19,1% и 0,9 против 3,8% соответственно). Исходя из этих данных, становится очевидным тот факт, что с наименьшей частотой вмешательств проходят роды у многорожавших пациенток, при этом следует учесть, что к родам на дому отпускают именно здоровых женщин — это и объясняет разницу показателей.

За счёт чего же достигаются такие неплохие преимущества в домашних родах? У наших доморожденных «специалистов» по внебольничным родам ответ на этот вопрос очевиден — за счёт отсутствия медицинского персонала, который не смог своими вредительскими действиями испортить природный процесс.

Придётся их разочаровать. Врачебный контроль над домашними родами необходим с самого первого шага — отбора женщин с низким акушерским риском, которым врачи, а не «духовные» или «космические» акушеры, разрешают рожать в тех местах, в которых захотят сами беременные.

В случае родов дома обязательны наблюдение квалифицированным персоналом и контроль всех основных показателей жизнедеятельности матери и плода. В случае отклонений роженицу следует в экстренном порядке перевести в акушер-

ский стационар надлежащего уровня. Излишне уточнять, что роды на дому разрешены только в случае **небольшой удалённости** от родовспомогательного учреждения, позволяющей в течение 15 мин «переместить» роженицу из домашней кровати в операционную.

По данным того же NICE, из 1000 «домашних» рожениц по различным причинам переводят в акушерский стационар 450 (почти половину!) при первых и 115 при повторных родах. В основном **причинами перевода** служат превышение длительности первого или второго периодов родов (32,4%), появление мекония в околоплодных водах (12,2%), необходимость в хирургическом восстановлении промежности (10,9%), изменение ЧСС плода (7%), желание женщины получить регионарное обезболивание (5,1%) и проблемы с новорождённым, требующие вмешательства неонатолога (5%)¹. Очевидно, что ни о каком отказе от квалифицированной медицинской помощи, которой так пугают «духовные» акушеры, здесь речи не идёт.

Только грамотно построенная **система отбора** беременных и **контроль** за течением родов с отлаженной **маршрутизацией** позволяют сделать роды в домашних условиях относительно безопасными.

Не всё так гладко

Почему же распространённость домашних родов в развитых странах, за исключением Голландии, не столь высока? Так, по данным Мелиссы Чейни (Melissa Cheyne), в США этот показатель не превышает 1–1,5%³, а в Словении роды дома вообще находятся вне закона. Каждое государство по-своему относится к домашним родам в зависимости от системы финансирования здравоохранения, территориальных и прочих особенностей, и эти подходы могут быть различными.

Несмотря на более низкую **стоимость** домашних родов (в Великобритании роды в государственном учреждении стоят около \$2500, в частном центре \$10 000–15 000, в то время как домашние роды с государственной акушеркой около \$1500)⁴, многие страны **отказываются** включать их в систему медицинского страхования. В 2014 году



© Anelina / Shutterstock.com

[Только грамотно построенная система отбора беременных и строгий контроль за течением родов с отлаженной маршрутизацией смогут обеспечить относительную безопасность родов в домашних условиях.]

Европейский суд по правам человека отклонил иск чешских сторонников родов на дому, в котором истцы пытались изменить медицинское страховое законодательство и попутно жаловались на закон, вышедший в Чешской Республике в апреле 2012 года, согласно которому ассистентки, оказывающие акушерскую помощь в домашних условиях и работающие без необходимых для специфики такой работы разрешений, могут подвергнуться весьма **высоким штрафам**.

По мнению сторонников домашних родов, это ущемляет их право рожать

дома. Суд пришёл к выводу, что роженицы в Чехии в данном случае не были дискриминированы, и констатировал, что статья №8 Европейского соглашения о защите прав человека, предусматривающая уважительное отношение к частной и семейной жизни, **нарушена не была**. Суд также принял во внимание тот факт, что на европейском уровне нет единого мнения по поводу практики родов на дому, а в законе не закреплён финансовый аспект предоставления такой экстренной медицинской помощи⁵. В Чехии услуги акушерки на дому мо-



© GoodMood Photo / Shutterstock.com

жет оплатить **сама роженица**, так как медицинские страховые компании этот вид помощи не оплачивают.

А в России?

Раз эту проблему не могут решить страны с более развитой системой здравоохранения, то существуют ли возможности решить её в нашей стране? Если ориентироваться на вышеизложенные данные, то получается, что для решения этого вопроса есть два пути.

Первый — **обучение и легализация** профессионально подготовленных акушеров, специализирующихся на родах на дому, создание системы отбора беременных низкого акушерского риска, которые могут относительно безопасно рожать дома, и повышение доступности экстренной медицинской помощи при осложнённом течении родов, позволяющих в случае необходимости в течение 15–20 мин доставить пациентку в операционную.

Второй путь — **минимизация медицинского вмешательства** у здоровых женщин в течение беременности и родов, максимальное сокращение пребывания женщины и ребёнка в стационаре, создание комфортных и безопасных условий для беременной и роженицы.

К сожалению, приходится констатировать, что первый путь решения проблемы сложнее, поскольку требует гораздо больших финансовых затрат и к тому же зависит не только от системы здравоохранения, но и от сторонних обстоятельств, таких как транспортная ситуация в населённом пункте, качество и протяжённость дорог от места родов до стационара, достаточная обеспеченность специализированными транспортными средствами. Даже **частично решить** этот комплекс проблем в обозримом будущем вряд ли получится. Второй путь финансово менее затратен и целиком принадлежит сфере здравоохранения, что немного облегчает его реализацию.

Конечно, следует признать, что процесс займёт не недели и месяцы, а годы. В настоящее время главное — задать направление, в котором следует двигаться врачам и организаторам здравоохранения, и последовательно решать проблемы, возникающие по ходу этого движения.

Лучше меньше, да лучше

Как видно из ранее процитированных рекомендаций NICE, приоритетная задача женской консультации — определить группу риска, к которой относится беременная. **Без грамотно проведённой селекции вся дальнейшая работа по минимизации вмешательств у здоровых беременных невозможна.** Ошибки и недоработки в этом вопросе приведут к росту неблагоприятных исходов и поставят под сомнение саму идею.

У **здоровых** беременных медицинские вмешательства следует минимизировать. Достаточно тех, которые обозначены в приказе №572н Минздрава России, а любые диагностические процедуры сверх этого и тем более назначение лекарственных препаратов должны быть вне закона. В этом вопросе российская законодательная база отстаёт от большинства развитых стран, где многие необоснованные вмешательства попадают под **чёткий и недвусмысленный запрет**. Чтобы у врача в нашей стране не было соблазна назначать дополнительные исследования, необходимо жёсткое ограничение на их выполнение при отсутствии показаний, аналогичное уже существующему законодательному запрету на медицинский аборт в день обращения⁶.

Пусковые причины акушерской агрессии исходят не только снизу, от рядового врача. Администрация и рецензенты больничной документации зачастую при **разборе очередного клинического случая** указывают на непроведённые обследования или неназначенные препараты как на упущение со стороны врача, на самом деле не регламентированные никакими нормативными документами, и затем применяют к врачу административные санкции с туманными формулировками о «недостаточной оценке ситуации» или «недостаточной профилактике наступившего случая». Эти необдуманные решения моментально дают эффект, стремительно распространяющийся в коллективе среди врачебного состава, подобно кругам на воде. Вред, причиняемый этими действиями «руководящих специалистов», гораздо опаснее невежества отдельного врача, поскольку он действует не на локальном участке, а поражает сразу весь коллектив. Издание **методических рекомендаций**, прямо запрещающих необоснованные вмешательства, в этом случае также обеспечит юридическую защиту врача от претензий некомпетентного руководителя.

В случае **осложнённого** течения беременности женщину консультируют и лечат профильные специалисты; акушеры же должны заниматься только теми проблемами, на которые распространяется их лицензия, и в большинстве случаев их можно решить непосредственно **в дневном стационаре**, который отличается от круглосуточного лишь отсутствием родового зала, палаты интенсивной терапии и операционной. Только когда возникает реальная потребность в этих отделениях, беременную необходимо направить в родовспомогательное учреждение.

В развитых странах уже осознали ненужность **отделений патологии беременных**, пришло время решать этот вопрос и в нашей стране. Простое сокращение таких коек — лишь один из элементов в комплексе решения этой проблемы. Необходимо подкреплять это сокращение соответствующим **развитием амбулаторного звена**, однако этого не происходит. К сожалению, развёрнутая в нашей стране **реформа** здравоохранения, которая, по заявлениям инициаторов, должна была привести

к смещению акцентов со стационаров на амбулатории и преобразовать «отсталую советскую» модель в современную, соответствующую мировым стандартам, проведена самыми что ни на есть «советскими» методами, превратившись в «погоню за цифрами» по сокращению штатных единиц.

В результате существующий кадровый дефицит в женских консультациях только усугубился, обеспечив ещё большую перегрузку оставшихся врачей. Сокращение периода ожидания очереди к врачу путём снижения времени, отпущенного на приём пациента, приводит к потере качества работы. В таких условиях **стационарзамещающие технологии** вместо развития получают стагнацию.

Дороговая задача

Одним из спорных моментов до сих пор остаётся дороговая госпитализация беременных. С одной стороны, эта мера необходима **для правильной маршрутизации** беременной, поскольку расстояния до стационара III уровня в нашей стране могут быть значительными и женщина с высоким перинатальным риском может просто не успеть с началом родов в лечебное учреждение соответствующего уровня.

С другой стороны — когда **цель достигнута** и женщина находится в отделении патологии беременных, начинается **поиск диагноза**, с которым она пребывает в стационаре, поскольку в противном случае фонд ОМС откажет в оплате. В результате беременная получает совершенно ненужную для неё лекарственную нагрузку, а необходимость быстрого оборота койки побуждает врачей отправить её на родоразрешение как можно скорее.

[В развитых странах уже осознали ненужность отделений патологии беременных. Пришло время решать этот вопрос и у нас, однако простое сокращение коек — лишь один из элементов решения, поскольку сделать это невозможно без развития амбулаторного звена.]

Разрубить этот **гордиев узел** можно только перепрофилированием коек, предназначенных для дороговой госпитализации, в социальные койки. **Социальная койка** подразумевает отсутствие диагноза, а соответственно, и неоправданного лечения и ненужных осмотров. В таком отделении вообще не должно быть медицинского персонала, а тем более врачей, должно быть свободное общение беременной со всеми, с кем она пожелает, при отсутствии какого-нибудь временного ограничения, например сезонного карантина по простудным заболеваниям.

Запрет на появление медицинского персонала в этом отделении снизит степень **обсеменённости госпитальной микро-**

флорой. В идеале отделение социальных коек должно располагаться обособленно от основного здания. Если подсчитать количество денег, затрачиваемых на оплату «липовых» счетов при пребывании этих пациенток в отделении патологии беременных, то для страховых компаний будет выгоднее самим оплачивать социальные койки, тем более что беременных с медицинскими показаниями для дородовой госпитализации не так уж и много. Для женщин, у которых нет таких показаний, но в силу каких-либо причин есть желание находиться перед родами поблизости от родовспомогательного учреждения, необходимо предусмотреть возможность оплатить это пребывание самостоятельно.

Рожать нельзя отменить

Теперь мы подошли к главной теме — непосредственно самому процессу рождения: преимуществу домашних родов в **комфортной** обстановке, отсутствию ненужных процедур и минимизации контакта с госпитальной микрофлорой. В реализации этих задач в последнее время происходят положительные сдвиги.

Во-первых, благодаря выходу **нового СанПиНа**, отменившего обязательные бритьё и очистительную клизму в приёмном отделении, теперь женщина сама может решать, нужны ли ей эти процедуры, в зависимости от своих личных предпочтений. Во-вторых, сам процесс может быть для женщины более комфортным психологически за счёт всё шире распространяющихся **партнёрских родов**, хотя с их внедрением тоже возникали сложности, чаще всего искусственно создаваемые недобросовестными администраторами.

Попытки отдельных руководителей разрешать присутствие родственников только при заключении контракта на оказание дополнительных платных услуг были пресечены уже в 2011 году Минздравсоцразвития России, издавшим специальное методическое письмо о том, что присутствие отца ребёнка на родах как законного представителя должно осуществляться без взимания платы⁷. К сожалению, данная политика ещё имеет место в ряде учреждений, где и отдельные палаты стали доступны только при условии оплаты.

В целом можно констатировать, что **коммерциализация государственных учреждений** родовспоможения не принесла пациентам никаких выгод — в большинстве случаев это ока-



[До тех пор пока врача законодательно не отстранят от ведения нормально протекающих родов у здоровой женщины, минимизировать контакт с госпитальной инфекцией невозможно. Добиться этого можно, только увеличив количество акушеров в родовом блоке. В идеале — одна акушерка на одну роженицу.]

залось подменой бесплатных услуг платными, причём за что именно взимаются деньги, при пристальном рассмотрении становится непонятно.

Намного хуже обстоит дело с госпитальной инфекцией. В процессе домашних родов женщина контактирует только с акушеркой, которая не перемещается по другим родовым залам, проводя перекрёстное обсеменение всех рожениц. К тому же комплектация штата акушерками в Российской Федерации намного ниже, чем в развитых странах, где именно акушерка, а не врач — **основной специалист**, ведущий неосложнённые роды. Участие врача в этом случае экономически невыгодно учреждению и страховым компаниям, поскольку его труд оплачивается намного выше, чем среднего персонала.

В нашей стране, согласно действующим правилам, врач вынужден проводить иногда бессмысленные осмотры, подвергая женщину инфекционному риску, и затем заполнять большое количество шаблонной документации. **До тех пор пока врача законодательно не отстранят от ведения нормально протекающих родов у здоровой женщины, минимизировать контакт с госпитальной инфекцией невозможно**, и сделать это можно, только увеличив количество акушерок в родовом отделении, поскольку именно на акушерке лежит обязанность контроля за течением родов и своевременного вызова врача при появлении осложнений. Пока же мы можем наблюдать процесс сокращения персонала, который затронул в том числе и акушерок родблока.

«Индивидуальное» ведение родов, широко рекламируемое поставщиками платных услуг в акушерстве, на самом деле представляет собой определённый вид лукавства. В этом случае, согласно статье 21 Федерального закона №323-ФЗ⁶, подменяется право пациента **на выбор лечащего врача**, и это право становится возможным только при заключении контракта на платное обслуживание. При этом сопровождающее лицо, как правило, врач, а выбрать акушерку возможности нет, хотя во всех странах ведение домашних родов доверяют именно акушерке.

О каком персональном ведении вообще может идти речь, если всё это происходит в течение рабочего дня и помимо контрактной пациентки «пер-

сональный» медицинский работник выполняет **свою повседневную работу**?

Вся система оказания коммерческих услуг в государственных учреждениях здравоохранения непрозрачна и полна юридических нестыковок, поэтому не может быть основой решения нашего вопроса, так как по факту не в состоянии обеспечить рекламируемое **индивидуальное ведение родов**. Деятельность частных коммерческих учреждений родовспоможения также абсолютно непрозрачна — без доступных статистических показателей работы разрешать им вести роды на дому нецелесообразно ввиду полной бесконтрольности их действий.

Стационарный постфактум

Как показывает опыт развитых зарубежных стран, пребывание здоровой женщины и здорового ребёнка в стационаре не должно превышать **1 сут после родов**. В США это время составляет в среднем 21–23 ч, в Великобритании — 17–19 ч. В Российской Федерации определённый прогресс в этом направлении замечен и уже признаны анахронизмом рекомендации

[Лечить гнойно-септические осложнения родов в условиях той же самой госпитальной микрофлоры — верх логического абсурда. Здесь сторонники домашних родов абсолютно правы: после родов женщина должна быстро вернуться в привычное микроокружение.]

50-х годов прошлого века, что роженица с сохранённой промежностью и нормальным течением послеродового периода «...через 12 ч после родов может поворачиваться, <...> на 4-й день — садиться на кровати, <...> на 5-й день — встать, на 10-е сутки — выписываться домой»⁸. Такие рекомендации в наше время вызывают смех, хотя требование приказа Минздрава России №572н **держат здоровую женщину 3 сут после физиологических родов** не менее смешное и одновременно грустное.

Чего мы ожидаем и делаем эти 3 сут? Анализы, прививки для ребёнка? Всё это можно сделать амбулаторно, если вообще это следует назначать всем подряд, как и рутинное УЗИ, не снизившее ни на десятую долю процента частоты послеродовых осложнений. Тем более что лечить любые гнойно-септические осложнения родов в условиях той же самой госпитальной микрофлоры, которая их же и вызвала, — верх логического абсурда. Здесь сторонники домашних родов абсолютно правы — после них женщина с ребёнком должна максимально быстро вернуться в свою привычную микрофлору и психологически комфортную для неё (и новорождённого) обстановку. Все медицинские процедуры можно выполнить **амбулаторно**, и наша задача — создать систему, в которой пациентке это будет сделать максимально удобно.



Подводя итоги, следует сказать, что **сторонники** домашних родов из числа образованных и адекватных людей в большинстве своих критических замечаний о состоянии родовспоможения в нашей стране правы. Наша задача — сделать так, чтобы этих замечаний было как можно меньше, но не путём пода-

вления инакомыслия, а за счёт улучшения своей работы, которая должна выражаться не только в статистических показателях, но и в удовлетворённости возросших потребностей современной женщины.

Тем более, как показывает доказательная медицина, для ребёнка и женщины эти потребности абсолютно обоснованы, поскольку они несут для них обоим большую безопасность. **SP**

Библиографию см. на с. 162–167.



Почему в развитом обществе, где есть специальные знания и доступны ресурсы, позволяющие предупредить материнские смерти, женщины продолжают гибнуть от осложнений беременности и родов? Почему мероприятия, технологии и программы, позволившие устойчиво снизить материнскую смертность в европейских странах, до сих пор не стали обязательными и долгосрочными в развивающихся государствах?

Есть ли резервы дальнейшего снижения этого показателя?

Вопрос реабилитации едва выжившей пациентки должен быть основным рефреном для всех этапов оказания медицинской помощи: от реанимации до дальнейшего амбулаторного лечения и наблюдения женщины. В реальной практике, к сожалению, всё происходит не совсем так.



Смерть от осложнений беременности и родов — цена желанного, но не достигнутого материнства. Писатели прошлого, посвящая сотни страниц своих произведений героической гибели героев на полях сражений, к теме материнской смерти обращались нечасто. Трагизм ситуации, чудовищная несправедливость судьбы, отнимающей жизнь вместо её умножения, отвращали писательское перо от темы акушерских катастроф.

Отправной точкой в изучении качества родовспоможения традиционно считают показатель материнских потерь. Без сомнения, летальный исход — самый трагический из возможных сценариев завершения беременности, поэтому анализ обстоятельств, приведших к смерти женщины, позволяет не только установить его причину и недочёты при оказании медицинской помощи, но и выделить факторы, поддающиеся управлению в организации здравоохранения конкретного региона. Однако с позиций сегодняшнего дня МС — не единственный показатель, способный дать такую информацию.

Важные уроки, получаемые при изучении критических акушерских состояний, едва не приведших к фатальному исходу (near miss), подтверждают необходимость широкого внедрения подобного анализа во всех регионах России. Как и материнские смерти, случаи near miss необходимо использовать для углублённого анализа их первоначальных причин. Именно масштабный, качественный и беспристрастный аудит позволит ответить на важнейший для организатора и врача-практика вопрос: что в случаях near miss предотвращает трагедию, а в случаях материнских смертей становится основой летального исхода.

Стремление избежать незаслуженного наказания побуждает врачебный персонал к утаиванию причин случившегося и фальсификации медицинской документации. Истинную причину катастрофы зачастую установить не удаётся, а профилактические меры не разрабатывают и не внедряют, вследствие чего вероятность повторных событий по тому же сценарию остаётся достаточно высокой.

Акушерские катастрофы, в том числе с летальным исходом, удручающе регулярно происходят в акушерских стационарах I уровня, составляющих 75% всех учреждений родовспоможения РФ. В 23 субъектах страны на долю этих маломощных ЛПУ приходится лишь треть от ежегодного числа родов в РФ.



По вопросам приобретения книги
обращаться по тел. +7 (915) 482 8923



Е.Ю. Лебедев

Near miss
**На грани материнских
потерь**

Под ред. В.Е. Радзинского
М.: Издательство журнала StatusPraesens,
2015. — 184 с.

Contra- version

Для библиографических ссылок

• Радзинский В.Е., Симоновская Х.Ю., Маклецова С.А. Ключевое гинекологическое открытие поколения: почему динозавр вымер, а мы ещё нет (редакционная статья) // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №4 (27). — С. 23–27.

ЭКОЛОГО-РЕПРОДУКТИВНЫЙ ДИССОНАНС: ЧТО ЭТО?

Ключевое гинекологическое открытие поколения:
почему динозавры вымерли, а мы ещё нет (редакционная статья)



Авторы: Виктор Евсеевич **Радзинский**, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Хильда Юрьевна **Симоновская**, StatusPraesens; Светлана Александровна **Маклецова**, канд. мед. наук, StatusPraesens (Москва)

На протяжении нескольких десятилетий любое научное обсуждение гинекологической заболеваемости начинают с упоминания о её неуклонном **росте**. В наши дни это уже не столько хороший тон, сколько **общее убеждение**: патологические состояния «молодеют», абсолютное число больных постоянно возрастает, и складывается впечатление, что переломить данный вектор невозможно, ведь вынудить человека отказаться от достижений прогресса и экологических вредностей, которые он с собой неминуемо несёт, столь же трудно, как повернуть эволюцию вспять.

Однако рост бремени гинекологических болезней в популяции не может быть бесконечным — рано или поздно попросту некому станет рожать, в этом случае наблюдаемая группа (то есть человечество!) обречена¹. Замалчивание столь апокалиптического аспекта **применительно к европеоидной расе** также негласно входит в этику врачебного и научного сообщества: к чему лишняя патетика, если «поезд в огне» и все об этом уже знают? Ведь биологические законы неотвратимы.

Тем не менее коллегам-антропологам всё же удалось проследить механизмы, нарушение которых легло в основу лавинообразного ухудшения гинекологического здоровья населения в отдельных **экономически развитых** регионах планеты. Судя по всему, дело не только в ухудшении экологии и гипердиагностике. Неожиданно оказалось, что все возможности для исправления ситуации уже несколько десятилетий как находятся в руках акушеров-гинекологов. Мы просто до сих пор не считали их таковыми.

Сравнительно новые термины «evolutionary mismatch theory» (теория эволюционного несоответствия²) и «modern reproductive patterns» (современные модели репродуктивного поведения) пришли именно из антропологии. На стыке осмысления этих понятий лишь недавно произошло чрезвычайно важное осознание — репродуктивная

система женщины не приспособлена, по-просту не успела адаптироваться к социально обусловленным изменениям репродуктивного поведения, случившимся за последние полвека.

Эколого-репродуктивный диссонанс (тема была поднята акад. РАН В.Н. Серовым) — так был назван данный феномен, представляющий собой значимые

различия между образом жизни современной женщины и программой, в соответствии с которой функционирует репродуктивная система на протяжении сотен тысячелетий. Формулировку термина широко обсуждали ещё в 90-е годы, однако именно сейчас явление привлекает к себе особый **конструктивно-практический** интерес врачей.

Биология — в каждом

С биологической точки зрения репродуктивная функция человека, как и во всей живой природе, должна быть использована в **максимальной** степени. Обеспечение **множественности** потомства лежит в основе сохранения любого существующего на Земле вида, и это стремление заложено эволюционно на генетическом уровне.

Природой запланировано так, что от менархе до менопаузы женщина должна либо быть беременной, либо менструировать, но только для того, чтобы подготовиться к следующей беременности, — такова её биологическая роль. Что и происходило в доконтрацептивную эру, вплоть до середины XX века.

[Отступление от эволюционно сформированной репродуктивной программы — одна из причин глобального роста гинекологической заболеваемости.]

Среднестатистический репродуктивный сценарий ещё столетие назад был достаточно стабилен: менархе около 13–14 лет, замужество и коитархе в среднем к 16 годам, как правило, не более 30–40 менструаций до наступления первой беременности. Затем яичники **«отдыхали»** годами, без менструаций и овуляций, лишь циклически участвуя в реализации программы «9 мес беременность — 2 года лактация (а иногда и дольше)». Менопауза наступала в 40–45 лет;

Теория эволюционного несоответствия

Суть этой теории проста²: при слишком быстрых изменениях окружающей среды механизм естественного отбора оказывается слишком медленным, чтобы адаптировать фенотип к новым условиям, а это приводит к дисрегуляции на популяционном уровне. Наиболее часто срыв адаптации приводит к скачкообразному росту заболеваемости, в том числе к необычно интенсивному канцерогенезу².

Динозавры, напомним, вообще не справились и вымерли.

таким образом, за всю жизнь совершалось в среднем 100–160 овуляций³.

Современная женщина располагает ограниченными возможностями выполнить биологический сценарий ввиду сложившихся социокультурных особенностей — приоритетности карьеры, внебрачных отношений, позднего деторождения. В XXI веке у женщины за репродуктивный период жизни наблюдают 400–450 менструальных циклов; что примерно **в 3 раза больше** биологически целесообразной нормы⁴.

При этом в типичных случаях, не принимая препаратов, подавляющих овуляцию, в течение репродуктивного периода женщина постоянно испытывает значительную **функциональную нагрузку на яичники**, что постепенно истощает физиологические возможности и разбалансирует гормональную регуляцию циклических процессов в репродуктивной системе⁵.

Рожать vs болеть

Стереотипы реализации репродуктивной функции в наши дни таковы: раннее менархе, поздние первые роды, уменьшение числа беременностей, непродолжительная лактация или полный отказ от вскармливания грудью, более поздняя менопауза. Они напрямую связаны с новой типологией **заболеваемости** женщин в экономически развитой среде.

Именно антропологи впервые связали тенденцию с эволюционной неприспособленностью женской репродуктивной системы к долгому существованию вне беременности и лактации^{6,7}. С точки зрения биологии человека именно в отступлении от эволюционно сформированной репродуктивной программы кроется одна из ведущих причин глобального роста **гинекологической заболеваемости** во всём мире в текущем столетии. В первую очередь это относится к гиперпластическим и неопластическим болезням:

- миома матки;
- эндометриоз;
- гиперплазия эндометрия.

Связь **миомы матки** с избыточным количеством менструальных циклов в течение жизни современной женщины⁸ подтверждена высокой распространённостью заболевания в популяции, в том числе у молодых и нерожавших женщин, а также корреляцией между заболеваемостью миомой и «репродуктивным стажем» (пик верификации заболевания приходится на поздний репродуктивный и перименопаузальный возраст)⁹. Связь между паритетом и риском миомы матки исчерпывающе доказана за более чем 20 лет клинических и эпидемиологических исследований^{10,11}: чем меньше у женщины было беременностей и родов, тем выше риск миомы.

Аналогичным образом распространённость **эндометриоза** в РФ возросла на 73% за минувшее десятилетие¹². Подобная тенденция и в мире — эндометриоз вошёл в пятёрку наиболее часто диагностируемых гинекологических нарушений. В наши дни им болеет в среднем каждая 10-я женщина репродуктивного возраста (176 млн человек на планете)¹³. Патогенетическая **«теория ретроградной менструации»**, поддерживаемая Глобальным консенсусом по ведению больных эндометриозом¹⁴, весьма ярко иллюстрирует зависимость «чем больше менструаций, тем выше вероятность заболевания».



© gjuizza / istockphoto.com



© mlt haet / Shutterstock.com

Согласно консенсусу, в критериях доказательной медицины определены три ключевых фактора, предрасполагающих к болезни: наличие асептического воспаления в брюшной полости, большой объём менструальной крови и фрагментированность эндометриальной ткани (наиболее инвазивны именно отдельные клетки)¹². При ближайшем рассмотрении все три фактора отчётливо коррелируют с характеристиками менструального цикла при разбалансировке гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.

фрагментированность выше, чем при одной-двух менструациях в год. Овуляторность менструального цикла гарантирует регулярное «воспаление» в брюшной полости (ежемесячный разрыв ткани яичника в области выхода фолликула и затем её заживание), а узкий цервикальный канал предрасполагает к «обсеменению» брюшной полости избытком менструальной крови. Так **нормальные** адаптивные механизмы и анатомические особенности неожиданно предстают в роли факторов риска.

[Если в нынешней ситуации среднепопуляционный репродуктивный стаж составляет всего лишь 2,5 года, то существует неиллюзорная возможность довести этот показатель до 5,5–6 лет.]

И вновь слово антропологам: именно они обнаружили факт повышения **объёма** менструального кровотечения в условиях длительного «холостого хода» репродуктивной системы² (и весьма увлекательно обсуждают его биологическую роль)*. При ежемесячном отторжении функционального слоя эндометрия его

Гиперплазия эндометрия выходит на сцену уже после того, как избыточная функциональная нагрузка на репродуктивную систему расшатает гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось. Во-первых, сам механизм гиперплазии связан с **нарушением баланса** между фазами менструального цикла, а во-вторых, от-

носительный избыток эстрогеновых влияний, перевешивающий чашу весов в пролиферативную сторону, нередко связан с утратой эндометрием прогестероновой рецептивности (причины могут быть различными).

Молочные железы: тоже ткань-мишень

Ещё в середине 1990-х годов сенсационно прозвучали данные о том, что у современных женщин моложе 60 лет, проживающих в промышленном обществе, вероятность рака молочной железы **в 10 раз выше**, чем у представительниц народов, сохраняющих доземледельческий уклад жизни¹⁵. (Подверженность злокачественным опухолям других органов репродуктивной системы также коррелирует с «вестернизацией» образа жизни, но чуть менее вырачительно.)

Изучая племя догонов (Мали, Западная Африка), антропологи подтвердили, что в условиях, максимально приближенных к природным, регулярный менструальный цикл **имеют только бесплодные женщины**, а остальные представительницы племени большую часть репродуктивного периода своей жизни проводят в состоянии лактационной аменореи¹⁶. Минимизация риска гинекологической онкологии обходится догоныкам недёшево: среднее число живорождений у них составляет $8,6 \pm 0,3$. За 2 года изучения женщины 20–34 лет в среднем менструировали не более 2 раз¹⁶, что составляет не более 100 овуляций в течение жизни; у среднестатистической представительницы развитого государства овуляций бывает в 3–4 раза больше.

Безусловно, наряду с параметрами реализации репродуктивной функции на вероятность гинекологического рака влияют и другие факторы: генетическая предрасположенность, воздействие канцерогенных соединений, тип питания (избыток жиров в рационе), недостаточная физическая нагрузка и сопутствующие метаболические нарушения,

* Читайте статью И.В. Кузнецовой «ПМС: возможности гормональной коррекции психоэмоциональных расстройств» на с. 37.

отягощённость гинекологического анамнеза и **репродуктивный стаж**. Некоторые из перечисленных параметров поначалу казались более перспективными в отношении модификации, в связи с чем последний фактор из вышеприведённого списка — репродуктивный стаж — оказался незаслуженно обойдён вниманием.

Пунктуальность репродукции

К счастью, современная женщина вовсе не обязана ради сохранения здоровья безостановочно беременеть, рожать и кормить (за исключением ситуаций, когда такой жизненный план — осознанный выбор). Перечисленные ранее неблагоприятные следствия эколого-репродуктивного диссонанса во многом **предотвратимы**, если на период, когда пара не планирует деторождение, гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось будет **надёжно стабилизирована**. Доказательством можно считать тот факт, что эстроген-гестагенные контрацептивы эффективны в профилактике и/или лечении большинства гормонозависимых заболеваний и нарушений репродуктивной системы¹⁷. И тем не менее медикаментозное торможение гипоталамо-гипофизарно-яичникового маятника — **не единственный** сценарий, позволяющий сгладить эколого-репродуктивный диссонанс в судьбе конкретной пациентки.

При меньшей кратности беременностей общий репродуктивный стаж вполне возможно увеличить, **продолгируя период грудного вскармливания** ребёнка. В этом отношении резерв всё ещё весьма значителен: всего лишь 40% детей старше 6 мес получают грудное молоко¹⁸. Если в нынешней ситуации среднестатистический репродуктивный стаж составляет 2,5 года (две доношенные беременности и два лактационных периода по 3 мес), то существует неиллюзорная возможность довести этот показатель до 5,5–6 лет даже без увеличения паритета.

Безусловно, лишь первые полгода эксклюзивного грудного вскармливания можно считать контрацептивно защищёнными (не забывая, что индекс Перля даже при выполнении всех требований составляет 2), однако современные **чисто прогестинные** препараты обеспечивают профилактику нежеланной беременности и значительную часть протективных эффектов, доказанных для КОК.

Что касается противоопухолевой целесообразности, то даже у женщин с генетической предрасположенностью (мутации в генах *BRCA*) первый год лактации снижает вероятность рака молочной железы на 32%, а второй — почти наполовину¹⁹.

Каждый год повышения репродуктивного стажа снижает вероятность рака этой локализации на 19%, так что медикопросветительская работа и методы социальной поддержки длительного грудного вскармливания весьма целесообразны.

Вопрос жизни и смерти

Как выяснилось, стабилизация гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси полезна для женщин во всех смыслах — не только применительно к здоровью репродуктивной системы. Речь идёт о влиянии на такой громкий показатель, как **продолжительность жизни**.

Поистине эпохальная публикация 2010 года в одном из самых авторитетных медицинских журналов мира — *British Medical Journal* — суммировала **39-летний опыт** сравнительного наблюдения за большой выборкой британских женщин (46 112 пациенток), применявших либо никогда не применявших противозачаточные таблетки.

Выяснилось, что по сравнению с женщинами, никогда не принимавшими гормональные контрацептивы, пользовательницы эстроген-гестагенных средств имеют достоверно меньший риск умереть от любых причин (ОР 0,88; 95% ДИ 0,82–0,93). Смертность в группе применявших данные препараты была **на 12% меньше**²⁰.

[При меньшей кратности беременностей общий репродуктивный стаж вполне возможно увеличить, продолжая период грудного вскармливания ребёнка.]

Учитывая общую продолжительность истории гормональной контрацепции (55 лет), почти 40-летний стаж наблюдений в данной работе подтверждает ключевую роль **блокады гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси**: эффект сокращения общей смертности был свойствен даже несовершеннолетним контрацептивам первых поколений.



К счастью, ключевое отличие нашего вида от динозавров — разумность — позволяет *Homo sapiens* не просто слепо повиноваться биологическим и социальным законам, но и, **познав их механизмы**, модифицировать происходящее в свою пользу.

Разумно распорядившись вновь полученными данными о механизме эколого-репродуктивного диссонанса и возможности его преодоления, вполне реально уже в обозримом будущем если не преобразить, то достоверно улучшить удручающую статистику гинекологической заболеваемости в стране. (Какие резервы и ресурсы для этого необходимы, где их взять — тема другой статьи.) Как минимум принять меры, направленные на поддержку **грудного вскармливания** вообще, на сохранение лактации свыше года, а также чаще обсуждать с женщиной вопросы рациональной контрацепции по силам медикам даже самых небольших лечебных учреждений. А опасения, связанные с тем, что за медикаментозную блокаду овуляции и профилактику нежеланного зачатия придётся расплачиваться ростом заболеваемости и продолжительностью жизни, оказались **необоснованными**: именно эстроген-гестагенные средства позволяют избежать многих негативных последствий эколого-репродуктивного диссонанса, причём не только сохранить гинекологическое здоровье и улучшить качество жизни, но и сделать её длиннее.

А динозаврам просто не повезло. **SP**

Библиографию см. на с. 162–167.



Анатомия
**ДОСТО
ВЕРНО
СТИ** ✱

Для библиографических ссылок
• Тотчиев Г.Ф., Добрецова Т.А., Алеев И.А.
Интермиттирующая терапия симптомной
миомы матки // StatusPraesens. —
М.: Изд-во журнала StatusPraesens. —
2015. — №4 (27). — С. 29–34.

StatusPraesens

конец эпохи радикализма

Интермиттирующая терапия симптомной миомы матки



Авторы: Георгий Феликсович **Тотчиев**, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН; Татьяна Анатольевна **Добрецова**, StatusPraesens; Игорь Александрович **Алеев**, канд. мед. наук, StatusPraesens (Москва)

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина

Не обязательно быть акушером-гинекологом, чтобы знать, что миома матки с выраженными клиническими симптомами — одно из «популярных» показаний к операции. Однако нам, врачам именно этой специальности, необходимо знать чуть больше. Во-первых, что нельзя бездействовать и ждать, пока появятся веские показания для хирургического (чаще радикального) лечения. Во-вторых, что есть эффективное лекарственное средство, позволяющее справиться с некоторыми неприятными проявлениями миомы матки, например с кровотечениями, и **уменьшить размеры узлов** миомы.

В **июне 2015 года** Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) опубликовало отчёт по оценке действенности **улипристала ацетата** — лекарственного средства, которое прежде использовали только для предоперационной подготовки пациенток с миомой матки. В этом году показания были коренным образом расширены¹. Теперь назначение улипристала ацетата показано при **умеренных и тяжёлых симптомах** миомы матки в виде **интермиттирующей (курсовой) терапии**, а это значит, что врач уже на амбулаторном этапе при симптомной миоме матки может в короткие сроки не только остановить кровотечение, но даже управлять самим заболеванием.

Почти каждую восьмую пациентку (12%) приводит на амбулаторный приём к акушеру-гинекологу **маточное кровотечение**². Однако причины этого симптома могут быть различными,

и, кроме того, до недавнего времени в мире отсутствовала единая терминология и классификация такого рода явлений. Неудивительно, что разработать единый протокол ведения было доволь-

[Миома матки — лишь одна из причин кровотечений, которая зачастую становится для женщины началом пути, традиционно завершающегося потерей матки.]

Классификация PALM-COEIN

Базовая классификационная система FIGO включает девять категорий аномальных маточных кровотечений, в том числе четыре — обусловленные **органическими изменениями** матки (PALM: полип эндометрия, аденомиоз, лейомиома, озлокачествление или гиперплазия) и пять — **не связанные с нарушениями структуры** матки (COEIN: коагулопатия, нарушения овуляции, заболевания эндометрия, ятрогенные повреждения и пока не классифицируемые)³.

Классификационная система PALM-COEIN не подразумевает термин «дисфункциональное маточное кровотечение», которым ранее определяли аномальные кровотечения в отсутствие органической патологии матки. Это означает, что у кровотечения **всегда существует биологическая основа**, хотя она необязательно поддаётся визуализации или лабораторному описанию.

МНЕМОНИЧЕСКАЯ ПАМЯТКА ПО КЛАССИФИКАЦИИ PALM-COEIN

PALM

(англ. — ладонь):

Polyp (полип эндометрия)

Adenomyosis (аденомиоз)

Leiomyoma (лейомиома)

Malignancy and hyperplasia (озлокачествление или гиперплазия)

COEIN

(по созвучию с англ. coin — монета):

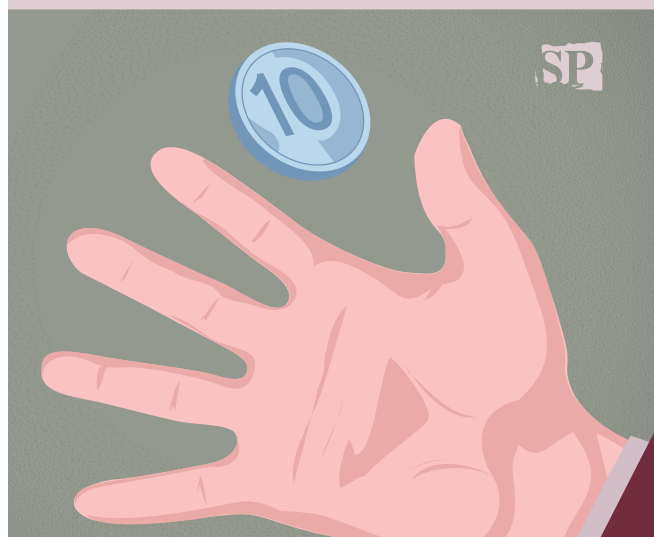
Coagulopathy (коагулопатия)

Ovulatory dysfunction (нарушения овуляции)

Endometrial (заболевания эндометрия)

Iatrogenic (ятрогенные повреждения)

Not yet classified (пока не классифицируемые)



но сложно. Тем не менее сравнительно недавно, в 2011 году, международная группа экспертов под эгидой FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) всё же разработала международную классификацию аномальных маточных кровотечений — PALM-COEIN, и сегодня она принята в большинстве стран Европы, в США и Канаде³.

Красный сигнал тревоги

Маточные кровотечения при миоме нередко имеют циклический характер, проявляясь по типу **меноррагий**. При этом не редкость, когда такая симптоматика **анемизирует** женщину, что может иметь неблагоприятные последствия. Конечно, миома матки — лишь одна из причин маточных кровотечений, однако она заслуживает пристального внимания, поскольку зачастую становится для женщины началом пути, традиционно завершающегося потерей матки. Более того, симптомная миома — настоящий замкнутый круг.

С одной стороны, необходимо убрать причину тяжёлых кровотечений, и нередко единственный способ — оперативное вмешательство. Не стоит сбрасывать со счетов и тот факт, что хирургическое лечение симптомной миомы остаётся ведущим методом как в России, так и во всём мире и составляет 45% абдоминальных вмешательств в гинекологии. При этом доля радикальных вмешательств может достигать 80%⁴.

С другой стороны, оперативное вмешательство для пациентки с железодефицитной анемией может стоить ей жизни, поскольку концентрация теряемого гемоглобина падает до таких низких цифр, что без кровезаменителей попросту не обойтись. Вторичная хроническая анемия, обусловленная маточными кровотечениями, нарушает деятельность сердечно-сосудистой системы, вызывает обмороки, головокружение, общую слабость, быструю утомляемость.

Сами по себе кровотечения, помимо тяжёлых последствий, нарушают прежде всего качество жизни женщин. Достаточно заглянуть на онлайн-форумы, чтобы понять, насколько мено- и метроррагии «отравляют» жизнь пациенток.

 <Кровотечения со сгустками были года два — чуть с ума не сошла! Я протекала всегда, одна прокладка не спасает. Выходит сгусток и не успевает впитаться — кровь течёт по ногам. В итоге я в месячные никуда стараюсь не ходить, на работе трясусь. Одним словом, я рыдала...>

 <Это ненормально, так не должно быть, когда на улицу и на работу не выйти! Да ещё чуть ли не на улице штаны застирывать...>

 <Я прошла все круги ада, а ведь всё начиналось тоже со сгустков, лежания пластом, горы прокладок «на всякий пожарный»... Потом просто привыкаешь и уже не замечаешь, что ситуация раскручивается...>

 <Я восемь месяцев, пока ожидала очереди на операцию, спасалась прокладками. Не могла более 40 мин ехать в общественном транспорте. Пока дождалась операции, все волосы потеряла. Год прошёл после ампутации матки, до сих пор лечу анемию...>

Далеко не каждая пациентка расскажет об этом врачу — уж очень личного характера все эти жалобы. Именно поэтому

так важно предупредить развитие тяжёлых осложнений при миоме матки. Для практикующего акушера-гинеколога это заболевание — прежде всего повод к действию, а никак не к выжидательной тактике.

Почему возникают меноррагии?

Теорий, объясняющих непосредственное возникновение аномальных маточных кровотечений при миоме, существует несколько. В частности, по убеждению ряда авторов, миоматозный узел **механически препятствует** нормальной сократительности матки и нарушает процессы десквамации^{5,6}. Однако непосредственно патогенез этого состояния требует уточнения, поскольку электрогистерографические исследования не обнаружили абсолютной зависимости между размерами, локализацией узлов и объёмом кровотечений⁷.

Сторонники «**сосудистой теории**» предлагают другой вариант событий. Эндометриальные артерии представляют собой продолжение сосудов миометрия: аркуатные ветви переходят в базальные, а те, в свою очередь, начинают извиваться и превращаются в спиральные артерии, пенетрирующие слизистую оболочку матки. В отличие от базальных, спиральные сосуды очень чувствительны к концентрации эстрогенов и прогестерона. Сам же миометрий — настоящий **резервуар** различных эндокринных факторов, регулирующих функцию эндометрия и, соответственно, тонус маточных сосудов. При этом гипертрофия миоцитов в миоматозном узле сопровождается **нарушенным ангиогенезом**⁸. Исследователи обнаружили, что не столько механическая компрессия формирует кровотечение, сколько **локальная дисрегуляция** различных вазоактивных факторов роста и их рецепторов в узлах миомы и окружающих их тканях⁹. Результат один — изменения архитектоники сосудов.

В матке, поражённой узлами миомы, факторы роста (и их рецепторы), **стимулирующие** ангиогенез и снижение сосудистого тонуса, избыточно экспрессируются и, по всей видимости, ответственны за развитие аномальных маточных кро-

Миома и половые стероиды

Эстрогены и прогестерон необходимы для женской репродуктивной системы. Действие каждого из них обеспечивают специфические ядерные рецепторы. Как эстрогеновые, так и прогестероновые рецепторы — представители многочисленного суперсемейства лигандактивирующих факторов транскрипции, которые отвечают за экспрессию не только стероидов, но и других гормонов, а также некоторых витаминов и гидрофобных соединений¹⁰. В целом **сигнальные пути гормонов и факторов роста взаимосвязаны**, они совместно участвуют в регуляции многих физиологических процессов, включая пролиферацию, апоптоз и дифференцировку тканей.

Возникновение и рост узлов миомы давно связывают с активностью половых гормонов и их рецепторов. Раньше ключевую роль в патогенезе миомы отводили только эстрогенам. Это связывали с преобладанием изоформы α-эстрогеновых рецепторов в узлах миомы, в связи с чем долгое время полагали, что именно **эстроген** выступает основным стимулятором роста подобных новообразований¹¹. Тем не менее, по современным представлениям, эстрогены и прогестерон, по сути, синергисты. Однако если роль первых можно условно обозначить как «вспомогательную», то **прогестерон** — это **ключевой фактор пролиферации** узлов миомы.

Дело в том, что эстрогены повышают чувствительность миометрия к прогестерону. Экспериментальным путём доказано: предварительное введение эстрогенов в ткань существенно повышает число прогестероновых рецепторов, благодаря чему матка становится восприимчивой к действию прогестерона¹². Размножающийся миоцит, «саженец» миомы, растёт именно «под руководством» прогестерона, который удлинит интервал жизни клетки, защищая её от апоптоза¹³.

Как показывают исследования¹¹, количество **рецепторов** к половым стероидам в миоматозной ткани намного выше, чем в нормальном миометрии. Оказалось, что прогестерон влияет на рост миомы двумя способами:

- активизирует экспрессию эпидермального фактора роста и экспрессию белка Bcl-2 (B-cell lymphoma/leukemia-2, основного ингибитора апоптоза);
- подавляет экспрессию гена фактора некроза опухоли (ФНО-α).

Аналогично прогестерону действует и **эпидермальный фактор роста** (EGF). Некоторые авторы считают, что именно он играет решающую роль в инициации роста миомы путём стимулирования пролиферативного потенциала и подавления апоптоза. Исследователи подробно описали механизм опосредованного блокирования прогестероном запрограммированной клеточной гибели — через ген *Bcl-2*, который расположен в 18-й хромосоме человека и отвечает за накопление в митохондриях клеток одноимённого онкогенного белка. Доказано, что прогестерон влияет на ген *Bcl-2*, непосредственно связываясь с его промотором. Белок *Bcl-2* служит фактором выживания клетки, защищая её от запрограммированной гибели — тем самым проявляя онкогенный эффект¹³.

Таким образом, прогестерон оказывает комбинированное воздействие на миому: с одной стороны, стимулирует рост миоцитов, а с другой — обеспечивает их **выживание**, блокируя апоптоз. И эти представления дают нам совершенно новое понимание роли прогестерона в прогрессировании миомы.

[Сегодня доказано: прогестерон оказывает комбинированное воздействие на миому. С одной стороны, стимулирует рост миоцитов, а с другой — обеспечивает их выживание, блокируя апоптоз.]

вотечений¹⁵. С другой стороны, ослабление экспрессии факторов роста, **ингибирующих** ангиогенез и вазоконстрикцию в миоме, также приводит к возникновению кровотечений.

Таким образом, объём и продолжительность менструации определяет **согласованное действие** многочисленных факторов; при этом важно, что дополнительными гемостатическими возможностями обладают сами **ткани матки**. Например, сокращение волокон миометрия сужает просвет артерий, которые идут почти перпендикулярно полости матки, а спазм мышечных элементов сосудистой стенки артерий служит одним из ведущих факторов гемостаза при нормальной менструации¹⁶. Нарушение любого из звеньев регуляции может привести к кровотечению. Изменения гемостаза, нарушения регуляции тонуса сосудов, состояния эндометрия, ятрогения (антикоагулянты, внутриматочный контрацептив и др.) способны заметно увеличить кровопотерю¹⁵.

Архитектоника миометрия и строение его сосудов также существенно влияют как на интенсивность, так и на продолжительность кровотечения — и физиологического, и аномального. К примеру, в миоматозной ткани артериолы расширены и лишены способности сокращаться, что и провоцирует мено- и метроррагии. Играет важную роль и адекватность венозного оттока, часто нарушенного миоматозными узлами¹⁷.

Выход есть

Очевидно, что прогресс миомы и, следовательно, развитие всех клинических проявлений и осложнений этого заболевания, в том числе меноррагий, — гормонально обусловленные процессы. Главенствующую роль здесь играет прогестерон, а значит, он и должен стать основной точкой приложения медикаментозной терапии. Так, начало использования **антигестагенов** в качестве модуляторов прогестероновых рецепторов стало важной вехой в лечении миомы матки.

Однако вскоре пришло понимание, что для уменьшения побочных эффектов необходима возможность **селективного тканеспецифического воздействия**, при котором молекула лекарственного средства в тканях с различными рецепторными характеристиками может действовать и как агонист, и как антагонист прогестерона. Именно это свойство позволяет оказать необходимое терапевтическое влияние на узлы миомы и минимизировать неблагоприятные эффекты, в том числе маточные кровотечения. Средство с необходимыми свойствами было найдено: улипристала ацетат — селективный модулятор прогестероновых рецепторов¹.

К сожалению, в настоящее время лекарственную терапию при миоме матки, как и прежде, чаще всего применяют с целью предоперационной подготовки.

Тем не менее с недавнего времени в профессиональной среде всё чаще обсуждают более амбициозные планы — **отказ от хирургического лечения**. И во многих клинических случаях это уже стало реальностью. Например, маточные кровотечения при миоме — прежде безоговорочное показание к операции — сегодня можно пытаться лечить консервативно¹.

Исследование PEARL IV (часть 1): вводные данные

PEARL IV (часть 1)* — многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, проведённое в 46 центрах из 11 стран мира в течение года и 8 мес (с июня 2012 года по февраль 2014 года). Целью столь масштабной работы было определение эффективности и безопасности **двух 12-недельных** курсов приёма улипристала ацетата (препарат «Эсмия») в дозировках 5 и 10 мг** у пациенток с клиническими проявлениями миомы матки¹⁹.

В группу исследования вошла **541 пациентка** репродуктивного возраста (от 18 до 50 лет) минимум с одним миоматозным узлом, с диаметром образований от 3 см до 12 см и размером матки до 16 нед. Обильность менструального кровотечения превышала 100 баллов по шкале РВАС, что доказывает диагноз меноррагии (см. на плашке), в среднем составляла 220 баллов. Индекс массы тела (ИМТ) варьировался от 18 до 40 кг/м², длительность регулярных менструальных циклов — 22–25 дней, уровень ФСГ не более 20 МЕ/л. Исходя из дозировки улипристала ацетата, были сформированы две группы, одинаковые по исходным характеристикам — принимавшие препарат по 5 мг (n=228) и по 10 мг (n=223).

У всех участниц интенсивность кровотечения была либо умеренной, либо тяжёлой. Многие расценивали болевой

Кровопотеря: всё очень точно

РВАС — Pictorial Blood Assessment Chart, визуальная аналоговая шкала (ВАШ), принятая в мире методика оценки **объёма** менструальной кровопотери, предложенная в 1990 году.

Пациентка заполняет специальную таблицу соответственно тому, как промокают кровью её гигиенические прокладки или тампоны. Так, если они лишь окрашены кровью — 1 балл на каждую прокладку или тампон, смочены наполовину — 5 баллов, полностью пропитаны — 20 баллов. Наличие кровяных сгустков после удаления прокладки или тампона добавляет к общему счёту ещё 5 баллов. Авторы методики рекомендуют считать **избыточной** кровопотерю, оцениваемую более **100 баллов**¹⁸.

[В миоматозной матке факторы роста (и их рецепторы), стимулирующие ангиогенез и снижение сосудистого тонуса, избыточно экспрессируются.]

* Результаты второй части исследования PEARL IV будут опубликованы до конца 2015 года.

** Улипристала ацетат зарегистрирован для применения в дозе 5 мг один раз в день. Дозировку 10 мг используют только для проведения исследований. Препарат «Эсмия» зарегистрирован в 47 странах мира.

[Вскоре пришло понимание, что для уменьшения побочных эффектов необходимо селективное тканеспецифическое воздействие, при котором молекула лекарственного средства в тканях с различными рецепторными характеристиками может действовать и как агонист, и как антагонист прогестерона.]

синдром как выраженный, а также отмечали снижение качества жизни. Из исследования досрочно выбыли 24 женщины (менее 5% общего числа): 21 пациентка по причине нежелательных явлений и трое ввиду недостаточной эффективности проводимой терапии.

В обеих группах приём улипристала ацетата был начат в первые 4 дня менструального цикла и продолжался далее непрерывно 12 нед. Затем следовал один менструальный цикл без лечения, а в начале следующего цикла стартовал второй курс терапии. В каждой терапевтической группе более 90% женщин полностью прошли оба курса приёма улипристала ацетата, что позволяет говорить о достойном качестве научной работы.

Исследование PEARL IV (часть 1): результаты

Аменорею регистрировали, если у женщины в рамках 35-дневного интервала в течение не более чем одного дня появлялись выделения не активнее кровомазания. К концу двух курсов в обеих группах аменорея была достигнута у 62% пациенток в группе получавших препарат по 5 мг и у 73% в группе принимавших по 10 мг.

При начале приёма улипристала ацетата кровянистые выделения в обеих группах прекращались в течение 6 дней. После завершения каждого курса среднее время наступления

менструации у большинства пациенток не превышало 28 дней. Средний объём менструального кровотечения постепенно снижался в обеих группах: от 220 баллов в начале первого курса до 100 и менее после завершения второго.

Терапия позволила уменьшить размеры миоматозных узлов в обеих группах. После менструации, наступившей по окончании первого курса лечения, общий объём трёх самых больших по величине миоматозных узлов в обеих группах одинаково сократился по отношению к исходным размерам — в среднем на 38%. В конце второго курса результаты разошлись, но ненамного: у получавших 5 мг препарата узлы стали меньше на 54%, а у принимавших по 10 мг — на 58%. В обеих группах по средним показателям узлы потеряли больше половины своего объёма! А если считать клинически значимым уменьшение миоматозных узлов более чем на 25%, то доля таких пациенток после первого курса составила 62 и 67%, а после второго курса — 80 и 83% соответственно.

Что касается боли как одного из первейших врагов качества жизни, то и здесь удалось улучшить ситуацию, причём очень основательно. До начала терапии оценка этого симптома по ВАШ в первой и второй группах составляла 39,5 и 43 балла соответственно. По окончании первого курса приёма улипристала ацетата эти медианные значения в обеих лечебных группах не превышали 6 баллов. На фоне менструации, возникшей вне лечения, интенсивность болевых ощущений возросла в среднем до 22,5 и 22 соответственно. Однако к концу второго курса терапии симптом снова удалось побе-

РЕЖИМ ИНТЕРМИТТИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТОМ*



* Исследование PEARL IV (часть 1). В России улипристала ацетат («Эсмия») зарегистрирован в качестве предоперационной терапии миомы матки (длительность не более двух курсов).

дить: **6 баллов в первой и 5 — во второй группе**, а без боли, как известно, и социальная активность, и работоспособность, и настроение лучше.

В течение первого терапевтического курса улипристала ацетата нежелательные явления возникли у 44% пациенток в обеих группах — достаточно высокая частота. Тем не менее в ходе повторного курса побочные эффекты беспокоили уже значительно меньшее число женщин: 27% в первой и 30% во второй группе. Наиболее распространены были **головная боль и приливы**, их отмечали до 10% пациенток. Однако интенсивная головная боль была зарегистрирована лишь в одном случае.

блюдения всем женщинам проводили мониторинг жизненно важных функций, лабораторных показателей, регулярно выполняли УЗИ яичников, ЭКГ. Полученные диагностические результаты не вызвали сомнений в **безопасности** применения лекарственного средства.

Оценивали также безопасность терапии улипристала ацетатом для эндометрия. Его толщину определяли с помощью трансвагинального УЗИ, и оказалось, что у некоторых пациенток (менее 10%) после курса терапии возникает преходящее утолщение слизистой оболочки. В каждой лечебной группе скрининговое обследование выявило РАЕС* у 8% пациенток (17 образцов биопсии)

Обе дозировки результативно уменьшили объём миоматозных узлов — у половины пациенток новообразования сократились **более чем в 2 раза**. Кровотечение было остановлено в среднем через **5 дней** после начала лечения более чем у **80% пациенток**, при этом достоверных различий между применяемыми дозами не оказалось. Кроме того, на фоне терапии стала значительно меньше **интенсивность боли**, а чем меньше боль, тем в целом лучше живётся пациентке (см. таблицу).



Проведённое исследование стало **первым шагом к «легализации»** длительной интермиттирующей терапии улипристала ацетатом у пациенток с клинической симптоматикой миомы матки. При этом высокая приверженность женщин данному препарату служит наглядным показателем верного направления, в котором идут поиски оптимальной консервативной терапии этого весьма распространённого заболевания. Логика женщин можно понять: кровопотеря меньше, боль проходит, безопасность налицо. Всё это неотъемлемые параметры, определяющие качество жизни, в улучшении которого так нуждаются все пациентки с миомой матки.

Ведь сегодня перед врачом и женщиной по-прежнему стоит вопрос: что предпочесть — таблетки или скальпель? Конечно, всё индивидуально, но большинство почти наверняка выбрали бы консервативную терапию, а не оперативное вмешательство, тем более органосохраняющее. Радикализм остаётся в прошлом, на его место заступает бережный органосохраняющий подход.

Сегодня мы становимся свидетелями потрясающего торжества науки: растёт доказательная база эффективности **консервативной** терапии миомы матки. Возможно, это шаги в **новую эру**, когда радикальные операции при столь непросто диагностируемой **крайней** мерой в лечении этого заболевания. **SP**

* РАЕС — Progesterone receptor modulator associated endometrial changes, изменения эндометрия, ассоциированные с модуляторами рецепторов прогестерона.

[Проведённое исследование стало первым шагом к «легализации» длительной интермиттирующей терапии улипристала ацетатом у пациенток с клинической симптоматикой миомы матки. При этом высокая приверженность женщин этому препарату служит наглядным показателем верного направления.]

Выраженная симптоматика побочных эффектов во время первого курса терапии зафиксирована у девяти пациенток и у стольких же — между курсами и после окончания обоих курсов. Однако, по мнению исследователей, лишь пять подобных случаев могли быть связаны с приёмом улипристала ацетата: один — рождение лейомиомы и четыре — меноррагии. В течение всего периода на-

после первого курса терапии. После второго курса эти признаки были отмечены у 16 и 19% женщин соответственно (29 и 35 образцов биопсии). Кроме того, у трёх участниц зарегистрирована гиперплазия эндометрия, включая один случай простой атипической гиперплазии, к концу лечения оказавшейся «доброкачественными изменениями секреторного эндометрия».

Таблица. Основные результаты оценки результативности двух курсов улипристала ацетата в разной дозировке у пациенток с миомой матки

Оцениваемый параметр	После первого курса терапии		После второго курса терапии	
	5 мг	10 мг	5 мг	10 мг
Среднее время до наступления аменореи, сут	5	4	5	6
Сокращение общего объёма трёх самых больших миоматозных узлов, %	−38	−38	−54	−58
Уменьшение объёма узлов ≥25%, %	−62	−67	−80	−83
Уменьшение объёма матки ≥25%, %	−29	−31	−48	−51
Уменьшение боли по ВАШ, %	−85	−86	−85	−88
Улучшение качества жизни по ВАШ, %	+51	+51	+49	+45

Библиографию см. на с. 162—167.



В Европе одобрена многократная курсовая терапия препаратом Эсмия® 5 мг для терапии миомы матки

Комитет по лекарственным препаратам (Committee for Medical Products for Human Use, CHMP) Европейского агентства лекарственных средств принял положительное решение в отношении заявки компании о **расширении показаний к применению** препарата **Эсмия®** (улипристал), выпускаемого в таблетках в дозировке 5 мг. Ведомство одобрило его **длительное использование повторными курсами для лечения умеренных и тяжёлых симптомов миомы матки.**

В настоящее время **Эсмия®** зарегистрирована для предоперационной терапии умеренных и тяжёлых симптомов миомы матки у женщин репродуктивного возраста. Расширение перечня показаний за счёт включения возможности многократной курсовой терапии улипристалом позволит миллионам женщин, страдающим этим заболеванием, улучшить качество жизни.

Заявка компании на расширение показаний к применению препарата основана на результатах клинического исследования **PEARL IV**. Оно подтвердило эффективность и безопасность многократной курсовой терапии улипристалом для лечения миомы матки и тяжёлых маточных кровотечений.

Препарат **Эсмия®** содержит улипристала ацетат, новое химическое соединение – первый в своем классе селективный модулятор рецепторов прогестерона. Улипристал оказывает **прямое действие на узлы лейомиомы**, подавляя клеточную пролиферацию и индуцируя апоптоз, что приводит к уменьшению их размеров.

Многократная курсовая терапия препаратом **Эсмия®** помогает **контролировать маточные кровотечения и анемию, уменьшить объём миомы и улучшить качество жизни пациенток.** Препарат **Эсмия®** был разработан швейцарской компанией «PregLem», входящей в группу компаний «Гедеон Рихтер».

ЭСМИЯ®

® ГЕДЕОН РИХТЕР



Реклама

Для библиографических ссылок

- Кузнецова И.В. ПМС: возможности гормональной коррекции психоэмоциональных расстройств // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №4 (27). — С. 37—41.
- Артымук Н.В., Руднева О.Д. Тазовая веноконгестия как одна из ведущих причин хронической тазовой боли // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №4 (27). — С. 42—49.
- Кузнецова И.В. О природе болевого синдрома при эндометриозе и возможностях терапии // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №4 (27). — С. 50—54.

via
scien
tia
rum

«ПОЛОВАЯ ЖИЗНЬ» ГОЛОВНОГО МОЗГА

ПМС: возможности гормональной коррекции
психоэмоциональных расстройств



Автор: Ирина Всеволодовна Кузнецова,
докт. мед. наук, проф., главный научный
сотрудник отдела женского здоровья
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Копирайтинг: Хильда Симоновская

Не только ЦНС воздействует на половую систему (наиболее яркий пример — стресс-индуцированные сбои гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси), но и гормональная активность репродуктивной системы причиняет немало сложностей «центральному процессору» женского организма. Циклическое ухудшение самочувствия, настроения и качества жизни в рамках предменструального синдрома в быту сравнивают со склонностью, чрезмерной обидчивостью, капризностью и прочими чертами «скверного характера», что зачастую существенно влияет на всю судьбу женщины.

Тем не менее исследовательские находки позволяют по-новому взглянуть на «проблему сварливых жён»: неблагоприятные гуморальные факторы можно и нужно корректировать медикаментозно. Потенциал повышения работоспособности, стрессоустойчивости и общего уровня здоровья на фоне такой терапии также весьма обнадеживает. Временное перенаправление возможностей организма с обслуживания мощной репродуктивной системы на обеспечение любой другой ресурсозатратной деятельности (учёба, спорт и т.д.) не только открывает перед женщинами новые социальные и творческие перспективы, но и избавляет от «наводки», создаваемой циклическими гормональными колебаниями, работу головного мозга.

Основная причина того, что влияние женских половых гормонов пошло вразрез с интересами современной женщины, — **эколого-репродуктивный диссонанс** (несоответствие между образом жизни и программой, согласно с которой функционирует репродуктивная система на протяжении тысячелетий).

Ежемесячные гормональные перестройки в течение всего репродуктивного возраста не предусмотрены природой. В доконтрацептивную эру среднестатистический репродуктивный паттерн был закольцован следующим образом:

«овуляторный цикл — беременность — роды — длительное грудное вскармливание (до 3 лет) — овуляторный цикл». Таким образом, ПМС в современном его понимании не только **патологичен**, но также представляет собой сложноорганизованный стрессообразующий фактор и потому **требует лечения**.

Что у здоровых?

Авторы даже самых последних публикаций на тему воздействия половых гормонов на высшую нервную деятельность

скромно сообщают, что «механизмы, опосредующие негативное влияние яичниковых гормонов на **устойчивость к стрессу**, изучены недостаточно хорошо»¹. Тем не менее уже накоплен массив данных, позволяющий выстроить вполне цельную **физиологическую** картину гормональной модификации функций головного мозга.

Удалось установить, что у здоровых женщин репродуктивного возраста реакция на неблагоприятные условия окружающей среды зависит от абсолютного уровня **эстрадиола**. К такому выводу исследователи пришли, проанализировав реакцию лимбических структур мозга

испытуемых (объективное измерение мозговой активности с помощью МРТ) и их поведенческую реакцию в ответ на стрессовое воздействие. Результаты измерения мозговой активности полностью совпали с субъективной оценкой выраженности пережитого дистресса и демонстрировали минимальные изменения в те **периоды менструального цикла**, когда уровень эстрадиола наиболее высок. Исследователи огорченно резюмируют: колебания концентраций яичниковых гормонов в рамках физиологического менструального цикла формируют **периоды повышенной уязвимости** к психосоциальному стрессу.

Ещё одна недавняя интересная находка касается женщин на протяжении менопаузального перехода. В этот период жизни в целом **ухудшается сон**, однако нарушения сна достигают максимума именно в **лютеиновую фазу** цикла²: при полисомнографии и электроэнцефалографии у спящих пациенток перименопаузального возраста, не страдающих бессонницей, было выявлено учащение пробуждений и сокращение продолжительности фазы медленного сна.

[Колебания половых гормонов в течение менструального цикла осложняют женщине жизнь, негативно влияют на ЦНС и функционирование прочих органов.]

Всё лучше понимая патогенез психологических и неврологических изменений при ПМС, врачи уже не находят странным тот факт, что наиболее тяжёлая форма заболевания — синдром предменструального дисфорического расстройства (ПМДР), диагностируемый лишь у 3—8% женского населения фертильного возраста в мире³, также носит преимущественно эмоциональный, стресс-опосредованный характер.

Таким образом, современные представления о механизме возникновения ПМС связаны именно с нормальной работой яичников, а парадоксальность ситуации, когда физиологический процесс вызывает заболевание, спровоцирована **нефизиологичным режимом эксплуатации** репродуктивной системы. Наиболее значимым элементом патогенеза всех аномалий, составляющих ПМС, следует признать неадекватный ответ гипоталамуса на биологически обоснованные, но **слишком частые** колебания уровня половых стероидов в бесконечно повторяющихся менструальных циклах. Соматические проявления синдрома, по-видимому, обусловлены несбалансированной реакцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на тот же раздражающий стимул^{4,5}.

Менструальное: цитокины — красной нитью

Хотя овуляторность менструального цикла и играет ключевую роль в патогенезе ПМС, не менее важный вклад в нарушение комфортной работы головного мозга вносят **механизмы собственно менструации** (либо менструальноподобной реакции). Значимое падение концентраций эстрадиола и прогестерона

в конце менструального цикла становится триггером локальной **«воспалительной реакции»** с высвобождением цитокинов в базальном слое миометрия⁶. Этот момент особенно чувствителен к количественному компоненту: даже незначительный избыток молекул-маркеров генерализует процесс, дегранулируя **тучные клетки во всём организме**.

Так, под удар попадают головной мозг, а также ткани, где накопление тучных клеток обусловлено хроническими заболеваниями. Волна состояний, коморбидных ПМС, не оставляет женщине шансов удержаться на ногах: кроме собственно дисменореи здесь фигурируют желудочно-кишечные симптомы, мигрень, депрессия, перименструальная миалгия и суставные боли, аллергические реакции и бронхиальная астма, железодефицитные состояния, изменения в функционировании головного мозга и поведенческие особенности⁶. Перечисленные симптомы циклически обостряются, поддерживаемые перименструальной **«воспалительной реакцией»**, причём безгормональный интервал при стандартном использовании КОК также может запускать эти процессы, однако его **сокращение** с 7 до 2 дней уменьшает выраженность **«воспалительной реакции»** и сопутствующих симптомов⁶.

Публикации 2012 и 2014 годов подтверждают, что ПМС нередко идёт **рука об руку** с эндометриозом и менструальной мигренью⁷, фибромиалгией, депрессией⁸. Неизменность ротации перечисленных диагнозов в исследовательских работах, выполненных разными авторами и зачастую даже в разных областях медицины, подтверждает общность их патогенеза. К примеру, у пациенток с ПМС в анамнезе следует ожидать достоверно **большую интенсивность болевого синдрома** после операций и меньшую удовлетворённость анальгезией⁹ (что вполне понятно, если в ЦНС «штормят» цитокины).

При психиатрическом и неврологическом обследовании у женщин перименопаузального возраста, ранее страдавших ПМС/ПМДР, отмечают более выраженные нарушения памяти и концентрации внимания, депрессивное настроение, снижение самооценки, проблемы со сном¹⁰. Выраженность симптомов ПМС у данной группы участниц была обратно пропорциональна вероятности приливов в перименопаузе.

Как бы то ни было, не приходится сомневаться, что ПМС и ПМДР значительно снижают качество жизни¹¹ независимо от того, считают их физиологичными или нет. На примере японских атлетов в критериях доказательности получено подтверждение того, что на фоне ПМС/ПМДР снижаются результаты командных выступлений, вплоть до полного срыва соревнований¹². Что уж говорить об обычных женщинах, если даже спортсменки, поддерживаемые всемирно известной ответственностью японцев, не в состоянии противостоять **«гуморальной буре»** ПМС!

Безусловно, колебания половых гормонов в течение менструального цикла осложняют женщине жизнь, негативно сказываются на высшей нервной деятельности и функционировании прочих органов и систем. Именно следующим шагом после осознания нефизиологичности происходящего становится решение **о временной блокаде гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси** — женщина может прийти к выводу о том, что репродуктивной системе ни к чему годами работать «вхолостую» (если, разумеется, овуляция, зачатие и беременность не входят в ближайшие планы пациентки).

Управление ресурсами: без него никак

Итак, если современная активная женщина осознанно выбирает отложенное деторождение, то выбор в пользу эстроген-гестагенных препаратов вполне рационален благодаря их дополнительным преимуществам^{13–15}.

1. Их использование позволяет **предупредить** не только нежеланную беременность и негативные последствия её прерывания, но и гинекологические болезни, обусловленные эколого-репродуктивным диссонансом (миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия).

2. Регулярное использование препаратов данной группы снижает риск **внематочной беременности**¹⁶ и вероятность **рака трёх локализаций** (эндометрий, яичники, прямая кишка).

3. Доказаны ценные **лечебные возможности КОК** при нарушениях менструального цикла, а также их значение в первичной и вторичной профилактике ВЗОМТ, гиперплазии эндометрия и эндометриоза.

4. Корректный подбор гормонального контрацептива по прогестиново-му компоненту избавляет женщину от симптомов **гиперандрогенизма** (акне, себорея и гирсутизм), способствует сохранению внешнего вида кожи.

5. У пользовательниц КОК вероятность смерти **от любых** причин на 12% ниже, чем у женщин, никогда не принимавших препараты этой группы.

Из приведённого перечня видно, что дополнительные преимущества комбинированной гормональной контрацепции ценны не только для пациенток, уже имеющих какой-либо гинекологический диагноз или определённых в группу высокого риска, но и для относительно здоровых женщин, не предъявляющих каких-либо жалоб, в том числе на ПМС¹⁵.

В среде наиболее передовых исследователей вопроса из разных стран стала уже культовой фраза, произнесённая Давидом Серфати (David Serfaty), президентом Французского общества акушеров-гинекологов и Европейского общества по контрацепции: «Применение современных контрацептивных средств, особенно гормональных, у женщин, не нуждающихся в контрацепции, становится новой главой в её истории



© Luboslav Tiles / Shutterstock.com

Маяк в море прогестинового разнообразия

В контексте медикаментозной коррекции ПМС наибольший спектр ценных преимуществ обеспечивает единственное производное спиронолактона в семействе прогестинов — **дроспиренон**. Его антиминералокортикоидный (антиальдостероновый) эффект в составе КОК полностью компенсирует негативное «умение» этинилэстрадиола повышать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы¹⁷ и весьма ценен для пациенток с **риском избыточных альдостероновых влияний** (склонность к артериальной гипертензии, отёкам и др.), **избытком массы тела** и даже **ожирением**¹⁸. Дополнительного набора массы тела в этом случае не происходит, скорее наоборот¹⁹, причём ИМТ на фоне терапии дроспиренонсодержащими препаратами снижается плавно, в течение 6–12 мес, затем показатель стабилизируется. В среднем уменьшение массы тела на 2–3 кг наблюдают у 66% пациенток²⁰.

С биохимической точки зрения исключительность дроспиренона обусловлена не только «спиронолактоновым происхождением», но и максимальным **сходством с эндогенным прогестероном** из числа всех синтетических гестагенов IV поколения. *In vivo* эндогенный прогестерон демонстрирует антагонизм с рецепторами альдостерона и тем самым стабилизирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему¹⁸. Именно приближенный к «натуральному» механизм превращений молекулы дроспиренона не затрагивает чувствительности тканей к инсулину²¹ и в сумме полезных черт обеспечивает соединению относительную метаболическую нейтральность²².

У пациенток с типичными для метаболического синдрома гиперхолестеринемией и гипоальфалипотеидемией после полугода использования дроспиренонсодержащего контрацептива наблюдают тенденцию к улучшению липидного спектра крови (правда, при росте триглицеридов, что надо учитывать, назначая КОК) без повышения коэффициента атерогенности²³. У пациенток с нормальной массой тела дополнительно усиливается антиатерогенная способность плазмы.

и новым направлением в гинекологии». В наши дни уже не считают нонсенсом назначение **эстроген-гестагенных средств с профилактической или лечебной целью** даже пациенткам, у которых потребности в контрацепции по тем или иным причинам нет. Девственность, бесплодие, отсутствие половой жизни вовсе не станут противопоказаниями для реализации **дополнительных преимуществ** использования КОК, хотя основания для непротивопоказательного их применения должны быть вескими.

Такое назначение позволяет пациентке взять контроль над ресурсами организма в свои руки, и она не только получает профилактические бонусы для здоровья репродуктивной системы, но и сохраняет больше возможностей для реализации в других сферах жизни (они не расходуются ежемесячно на поддержание «боевой готовности», если женщина не планирует деторож-

дение в ближайшее время). Если же планы внезапно изменятся, именно гормональная контрацепция не просто обладает хорошей обратимостью, но также предоставляет «ребаунд-эффект», **повышающий** возможность зачатия в ряде ситуаций, связанных со снижением фертильности.

Возвращаясь к вопросу нарушений высшей мозговой деятельности на фоне ПМС, следует отметить, что именно по этому параметру наиболее благоприятных результатов удаётся достичь, применяя комбинированные средства с 3 мг дроспиренона (например, «Мидиану»). В публикации, ориентированной именно на **определение психосексуального самочувствия**, особый акцент сделан на вариативности схем применения — кроме стандартной «21/7» возможен вариант «24/4» («Димиа»), а также пролонгированная и гибкая схемы, позволяющие практически в любой клини-

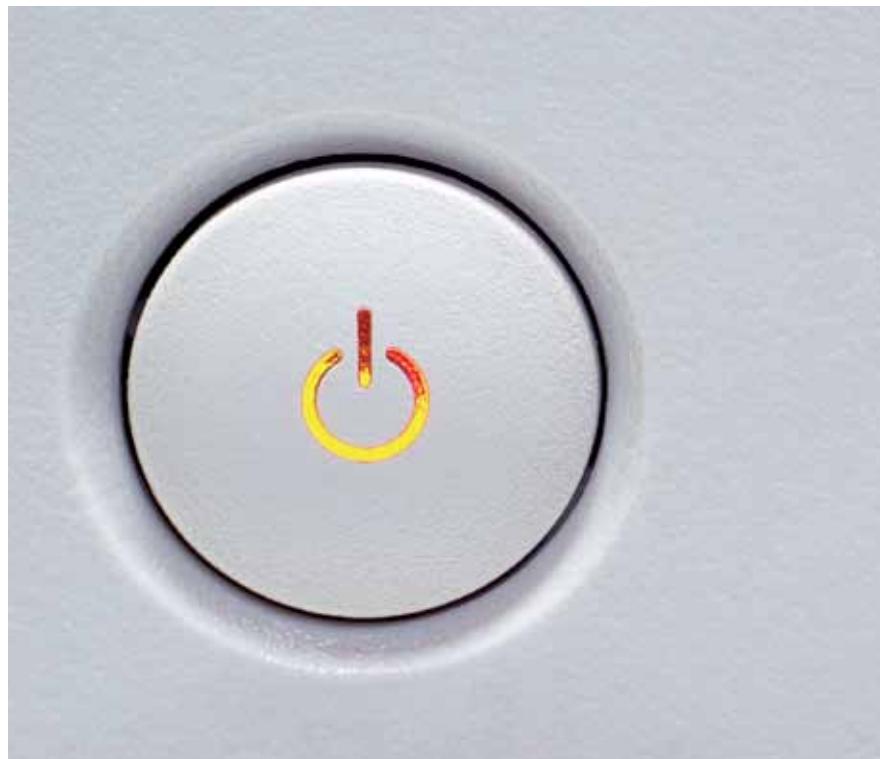
ческой ситуации обеспечить пациентке хорошее самочувствие²⁴. Даже терапия **острых форм биполярного расстройства** происходит успешнее при обеспечении эстроген-гестагенной поддержки²⁵. Дело в том, что на фоне психиатрических расстройств нестабильность настроения и нарушения сна в перименструальный период выражены особенно сильно, и устранение этих периодических, гормонально обусловленных обострений достоверно улучшает результаты лечения.

Стресс и репродуктивный сбой. Кто первый?

Гипоталамус чрезвычайно чувствителен к физическому, метаболическому или психологическому стрессу; значительные негативные воздействия незамедлительно сказываются на репродуктивном здоровье женщины, что также **эволюционно оправдано**: оперативное нарушение менструальной функции защищает организм от беременности в неблагоприятных условиях (уязвимость, значительный расход ресурсов), когда максимум усилий может понадобиться для выживания. Стрессозависимость доказана не только для нарушений ритма менструаций, но также для многих видов аменореи и идиопатического бесплодия (гиполютеинизм, ановуляция, дисфункция эндометрия). Этот защитный каскад, отлаженный природой во благо женщины, но нередко оказывающийся ей во вред, состоит из трёх механизмов²⁵.

- **Первая линия защиты**, нейроэндокринная (гипоталамус и гипофиз), срабатывает в ответ на стресс при дезадаптации организма. Она формирует гипоталамическую гипогонадотропную олиго- или аменорею, транзиторную гиперпролактинемию, гипоталамический синдром с гиперкортизолемией, функциональную надпочечниковую или яичниковую гиперандрогению.

- **Вторая линия защиты** срабатывает у стрессоустойчивых лиц: изменения на уровне яичников — гиполютеинизм и/или нарушение созревания ооцитов, ведущие к инфертильности при регулярном овуляторном цикле.



© hjoy / iStockphoto.com

[«Перезагрузка» репродуктивной системы возможна при полном устранении стрессорных влияний либо после обратимой блокады гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы эстроген-гестагенными средствами.]

Третью линию составляет дисфункция эндометрия (локальное проявление стресс-индуцированного избытка цитокинов в системном кровотоке), выражающаяся в избыточной воспалительной реакции и не позволяющая плодному яйцу прижиться.

Так замыкается круг: не только репродуктивная система своей шумной и масштабной гуморальной регуляцией докучает ЦНС, но и эмоциональные тяготы высшей нервной деятельности наряду с другими видами стресса участвуют в дезадаптации сложного и уязвимого процесса воспроизводства себе подобных. «Перезагрузка» репродуктивной системы возможна в двух случаях: при полном устранении стрессовых влияний на значительный промежуток времени либо после обратимой блокады гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

При использовании комбинированных эстроген-гестагенных препаратов гипоталамус получает информацию о контрацептивном результате («сигналы приняты, необходимый эффект достигнут»), благодаря чему приобретает возможность направить свои регулирующие усилия на другие нужды организма²⁶. На яичники и эндометрий протективный эффект также распространяется: не происходит «подрыва мостов», то есть активации второй и третьей линии защиты от беременности в условиях стресса. Особым адаптивным потенциалом обладают антистрессовые стероиды — прогестерон, спиронолактон и дроспиренон. Кроме того, прогестины с антиандрогенными свойствами (дроспиренон и хлормадинона ацетат) убедительно улучшают настроение и снижают подверженность стрессу, особенно при условии укорочения безгормонального интервала¹⁶.



В среднем современная городская жительница планирует деторождение к 26 годам, а общепопуляционный возраст сексуального дебюта составляет 16 лет. Таким образом, не менее 10 лет в жизни женщины составляет период «сдерживания» биологической программы, нацеленной на регулярное деторождение. При этом начиная с раннего пубертата психологические стрессы следуют один за другим — ЕГЭ, поступление и учёба в вузе, карьера, вследствие чего даже к запланированной беременности пациентки часто приходят с разнообразными функциональными нарушениями в репродуктивной системе.

Год 2015-й — юбилейный для гормональной контрацепции. За год до 55-летия метода, в 2014 году, была опубликована резолюция Европейского медицинского агентства²⁷, суммирующая ключевые позиции более ранних экспертных рекомендаций. Согласно этому документу, после корректного исключения абсолютных противопоказаний и с учётом индивидуальных факторов риска польза любого современного орального контрацептива перевешивает все возможные риски. Гармонию в женском организме следует беречь любыми силами, и весьма неплохо, когда для этого достаточно всего одной таблетки в день. **SP**

ПМС: о чём этот биологический ультиматум?

Соматические и психопатологические расстройства на фоне ПМС, судя по всему, не случайны и выполняют вполне конкретные биологические задачи. Соматические расстройства, формируя стойкую артериальную гипертензию^{28,29}, сигнализируют о повышенном риске сосудистых катастроф (инфаркта и инсульта)³⁰ и сокращения общей продолжительности жизни. А вот психопатологические расстройства, наоборот, словно дают женщине подсказку для выхода из этого порочного круга.

Поскольку единственная возможность избавления от дискомфортной симптоматики (не считая медикаментозного торможения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси) — скорейшая реализация репродуктивной функции с соответствующей гормональной «перезагрузкой», то с эволюционной точки зрения ПМС, по всей видимости, представляет собой намёк женщине на инфертильность нынешнего партнёра и необходимость его смены³¹. Не случайно предменструальные симптомы испытывают около 80% женщин в популяции, а ПМС как заболевание характеризует высокая наследуемость, обусловленная генетически³², и удивительная географическая универсальность.

Той же эволюционной цели служат и другие особенности ПМС: враждебность по отношению к половому партнёру в последние 7–10 дней менструального цикла³³, тяга к рисковому поведению и конкуренции, повышенная сексуальность в тот же период³⁴. Уже упоминавшаяся ранее¹ необычно сильная лимбическая активность формирует пароксизмы импульсивного поведения, благодаря которому в итоге вполне способна образоваться новая сексуальная пара³⁵. Даже полименорея, иногда сопутствующая ПМС, призвана привлечь внимание противоположного пола — недаром мужчин подсознательно привлекает алый цвет. Многочисленные табу, окружающие менструацию в самых разных традициях, направлены именно на сокрытие плодовитости женщины и профилактику измен³⁶.

Однако, несмотря на биологическую целесообразность механизма «перетасовывания колоды», олицетворяемого ПМС, времена, когда он был полезен, давно позади. В наши дни активация синдрома происходит не вследствие бесплодия партнёра, а при успешности контрацептивных мероприятий. И если первобытная женщина, менструировавшая не более двух раз в год и переживавшая за свою жизнь не более 100 овуляций³⁷, для избавления от ПМС должна была сделать всё возможное, чтобы родить, то у нашей современницы есть и альтернатива — временное торможение гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси при помощи эстроген-гестагенных средств. Если не сделать ни того, ни другого, за репродуктивный период придётся перенести около 400 овуляций и менструаций — а это нагрузка, не предусмотренная природой!



Туманность малого таза

Тазовая веноконгестия* как одна из ведущих причин хронической тазовой боли



Авторы: Наталья Владимировна Артыму́к, проф., докт. мед. наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №2 Кемеровской государственной медицинской академии, президент Кемеровской региональной общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов» (Кемерово); Ольга Дмитриевна Руднева, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (Москва)

Синдром **хронической тазовой боли** — одна из наиболее таинственных проблем современной акушерско-гинекологической науки. Сегодня известно около **40 причин** этой боли: и заболевания непосредственно внутренних половых органов (а также их пороки развития и травмы), и поражение органов мочевыделительной системы, и патологические состояния кишечника, и даже психосоматические расстройства.

Столь сложная дифференциальная диагностика обуславливает **отсутствие диагноза** у 60% предъявляющих жалобы пациенток. Тем временем примерно у трети женщин, испытывающих постоянную — на протяжении не менее 6 мес — боль в нижних отделах живота, рано или поздно (чаще, к сожалению, поздно) диагностируют тазовое венозное полнокровие, или, иначе, **тазовую веноконгестию**, которую многие врачи считают мифической и не уделяют ей должного внимания. При этом чрезвычайно важно, что своевременная адекватная **терапия** приносит облегчение в подавляющем большинстве случаев (70–90%)¹, поскольку тазовое венозное полнокровие — такая же реальность, как миома и эндометриоз.

Варикозная болезнь вен малого таза всё ещё остаётся недостаточно изученной проблемой, несмотря на то что в современной литературе можно найти несколько сотен наблюдений **успешной** диагностики и результативного лечения этого заболевания. Полиморфизм и неспецифичность клини-

ческих проявлений варикозной болезни вен малого таза обуславливают **грубые** диагностические ошибки, имеющие зачастую самые печальные последствия.

* Конгестия (congestia; лат. congestus — полный, набитый) — прилив и ненормальное накопление крови в каком-нибудь органе.

Российский приоритет?

Как в отечественной, так и в зарубежной литературе первые описания венозного полнокровия как причины тазовой боли датируются XIX веком. Так, ещё в 1831 году американский врач Р. Гуч (R. Gooch) перечислил в своей публикации характерные симптомы заболевания, но лишь через 26 лет французский исследователь М.А. Рише (M.A. Richet) указал на их причину — тубоовариальное варикоцеле^{1,2}. В 1888 году в «Нью-Йоркском медицинском журнале» А.П. Дадли (A.P. Dudley) опубликовал наблюдения о связи овариоцеле с работой за новинкой того времени: швейной машиной с механическим ножным приводом в виде велосипедных педалей. Оказалось, что нарушение венозного оттока провоцировал давящий корсет, который носила швея, как и большинство её современниц³.

В детальной расшифровке патогенетических механизмов важную роль сыграли российские исследователи. Одним из первых учёных, предположивших, что венозная система оказывает значительное влияние на формирование **хронического болевого синдрома** в нижних отделах живота у женщин, был врач Владимир Фёдорович (Сегирёв (1907)), один из основоположников в России гинекологии как научной дисциплины. Он описал полнокровные венозные сплетения в виде плотных болезненных опухолей — «плетор» (мн.ч.), которые и дали название характерным «плеторическим болям».

В середине XX века интерес к варикозному расширению вен как этиологическому фактору тазовой боли возобновился. Тогда же были впервые отмечены **психозомоциональные** последствия перманентной тазовой боли, обусловленной венозным застоем⁴. Эта ассоциация до сих пор не потеряла актуальности — болевые ощущения, испытываемые хронически на протяжении многих месяцев, совершенно логично могут развиваться в стойкое расстройство настроения, вплоть до «большой» депрессии⁵.

В 1954 году Дж. Гильем (J. Guilhem) и Г. Бо (H. Vaux), разрабатывая методику тазовой флебографии, первыми в мире описали извитые и расширенные гонадные вены. Сходные изменения обнаружили шведские специалисты в 1965–1968 годах. К сожалению, несмотря на очевидную варикозную трансформацию гонадных вен, никто из авторов не соотнёс её с симптомами нарушения оттока из вен малого таза.

В 1970-х годах благодаря венографическим исследованиям вазодилатация у пациенток с соответствующей симптоматикой была наконец окончательно визуализирована; таким образом, все точки над «i» были расставлены⁶.

Откуда вены растут

Маточные и яичниковые вены — основные сосуды, забирающие венозную кровь от внутренних половых органов и промежности. Как и все вены, они в большинстве случаев снабжены **клапанным аппаратом**, недостаточность которого и обуславливает **первичную** тазовую вазоконгестию.

* Плетора (лат. plethora, греч. plethore — наполнение, переполнение кровью; син. гиперволемия) — наличие в сосудистом русле увеличенного объёма циркулирующей крови.

[Дренаж вен малого таза обеспечивают маточные вены, впадающие в подчревную вену, и вены яичников, впадающие несимметрично: справа — в нижнюю полую вену, а слева — в почечную вену.]

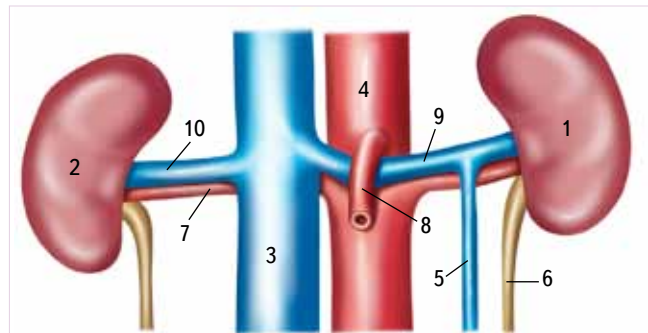


Рис. 1. Важное клиническое значение имеет артериовенозное взаиморасположение: если верхняя мезентерическая артерия отходит от аорты под острым углом, левая почечная вена оказывается в так называемом «аорто-мезентерическом пинцете» и из-за сдавления провоцирует тазовую веноконгестию.

Расположение яичниковых вен: 1 — левая почка, 2 — правая почка, 3 — нижняя полая вена, 4 — аорта, 5 — левая яичниковая вена, 6 — левый мочеточник, 7 — правая почечная артерия, 8 — верхняя мезентерическая артерия, 9 — левая почечная вена, 10 — правая почечная вена.

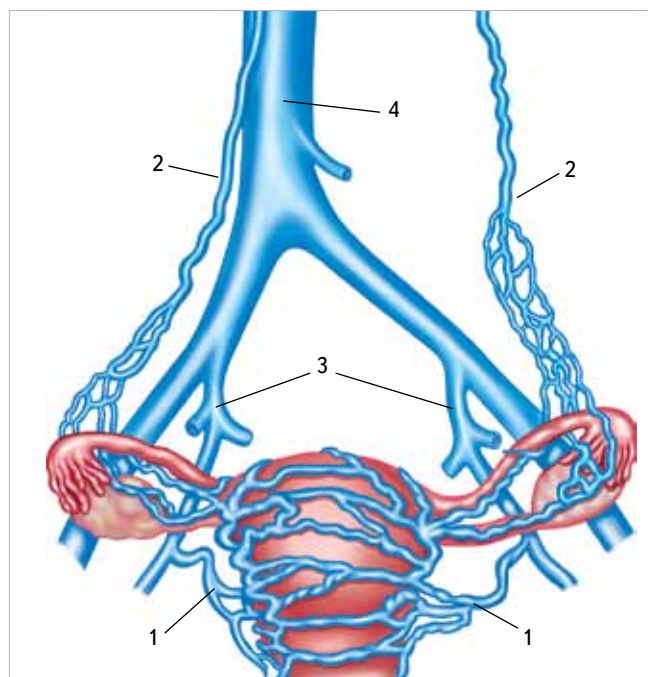


Рис. 2. Маточное венозное сплетение: широко анастомозирует с гроздьевидными сплетениями яичников, создавая основу для тазовой веноконгестии. 1 — маточная вена, 2 — яичниковая вена, 3 — внутренняя подвздошная вена, 4 — нижняя полая вена.

В целом дренаж вен промежности и внутренних половых органов обеспечивают преимущественно маточные вены, впадающие в подчревную вену, снабжённую клапанами (точно так же, как и общая подвздошная вена), и дополнительно через вены яичника (с **частичным** клапанным аппаратом) впадающие несимметрично: справа — в нижнюю полую вену, а слева — в почечную вену (рис. 1). Мощное **маточное венозное сплетение** широко анастомозирует с мочепузырным и прямокишечным венозными сплетениями, а также с **розге-видным сплетением яичника** (см. рис. 2):

именно эта особенность и обуславливает специфическую симптоматику, возникающую при венозном застое в малом тазу.

Почему возникает веноконгестия?

Объём венозного оттока из органов малого таза регулируется сосудосуживающим тонусом вен, изменением внутрибрюшного давления, артериальным давлением, торакоабдоминальной помпой и другими механизмами. В связи

с анатомическими и физиологическими особенностями расширение тазовых венозных сплетений может быть обусловлено двумя причинами.

1. Вследствие нарушения путей оттока венозной крови или из-за **непроходимости какой-либо вены яичника** развивается варикозное расширение вен, свидетельствующее о наличии тазовой веноконгестии.

2. В случае **закрутки венозного ствола** развивается коллатеральное кровообращение, которое поддерживает необходимую активную циркуляцию крови в противовес нарушенному оттоку. Любое увеличение внутрисосудистого давления, не контролируемое венозным тонусом на уровне таза, может быть причиной варикозного расширения вен.

Причинами **венозного стаза** могут быть изменение давления на вены промежности, помеха венозному оттоку либо воздействие других факторов, влекущих за собой увеличение внутрисосудистого давления:

- компрессия коллекторных стволов, в частности изменение положения матки (ретрофлексия — «загиб матки»);
- развитие дополнительных коллатералей (обструктивный «постфлебитический» синдром или врождённое недоразвитие венозной системы);
- отток в отсутствующую или непреходимую систему вен яичников;
- ранее не выявленный тазовый флелит;
- артериовенозная ангиодисплазия.

В целом же нужно сказать, что венозный аппарат малого таза у женщин изначально сконструирован способным на значительную **дилатацию**, в том числе во время беременности. Общая протяжённость сети артериальных сосудов в несколько раз меньше сети венозных, имеющих, соответственно, бóльшую ёмкость, которая может увеличиться во время гестации **в 60 раз** за счёт варикозного расширения и клапанной недостаточности.

Здесь следует отметить, что у **6–15% женщин тазовые вены вообще лишены клапанов**, а их адвентиция слабо прикреплена к окружающей соединительной ткани⁷. Однако, несмотря на такое отличающееся от остальных вен строение, варикозное расширение здесь происходит с аналогичными гистологическими

[У 6–15% женщин тазовые вены вообще лишены клапанов, а их адвентиция слабо прикреплена к окружающей соединительной ткани.]

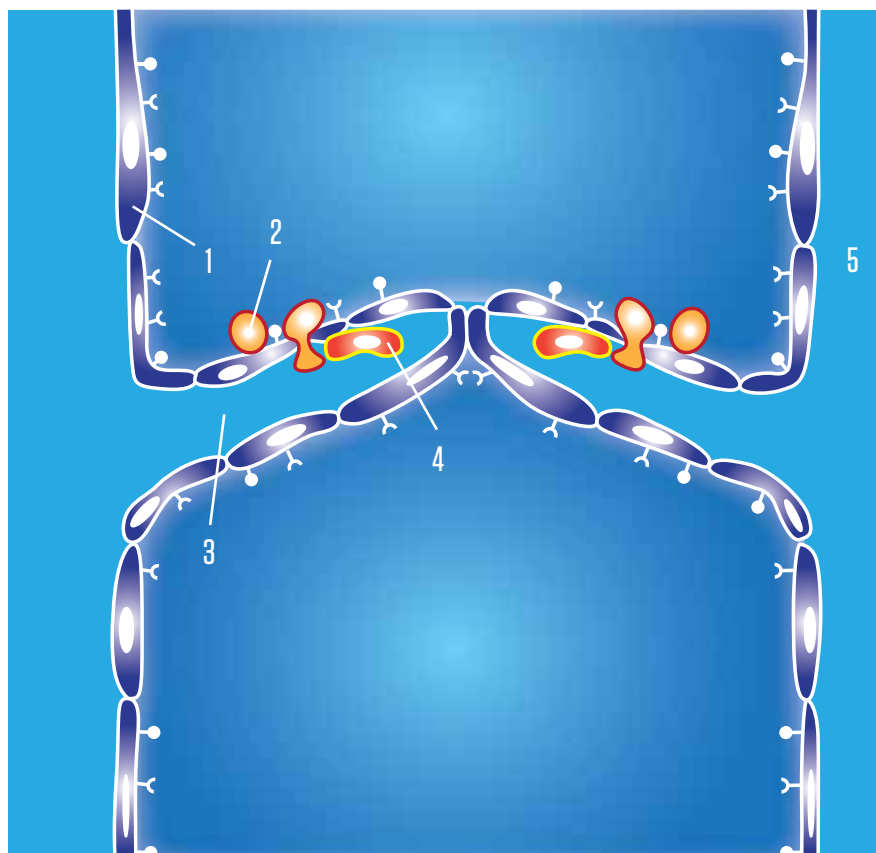


Рис. 3. Воспалительный компонент в патогенезе веноконгестии. Начальное звено — экспрессия генов воспаления в эндотелии вен (под влиянием повышенного гидростатического давления) и синтез провоспалительных факторов. Лейкоциты (моноциты и лимфоциты) крови активируются и мигрируют в тканевое пространство, что приводит к образованию свободных радикалов, апоптозу и некрозу тканей. 1 — эпителиоциты, продуцирующие молекулы клеточной адгезии; 2 — лейкоциты; 3 — венозный клапан; 4 — макрофаг; 5 — венозная стенка.

изменениями: фиброзом интимы и меди сосудов, мышечной гипертрофией и пролиферацией эндотелия.

Кстати, в патогенезе заболевания в последнее время особое внимание уделяют **воспалению** как возможному триггерному фактору ремоделирования венозной стенки и клапана (рис. 3). При этом первопричина столь мощной веноконгестии в целом пока остаётся до конца не выясненной⁸.

Мучительное полнокровие

Основные клинические проявления варикозного расширения вен малого таза — **боли в нижней части живота** и повышенная секреция из половых путей (за счёт расширения вен и увеличения в них давления нарастает объём тканевой жидкости)⁹. Наиболее типичны ноющие боли с иррадиацией в пояснично-крестцовую и паховую области.

Болевой синдром может усиливаться в ситуациях, связанных с увеличением венозного давления, — при физической нагрузке, длительном вынужденном положении сидя или стоя, половом акте. Возможна связь болевого синдрома с гормональными колебаниями, то есть его усиление в периоды повышенной продукции простагландинов перед овуляцией и прогестерона перед менструацией либо во время беременности^{10,11}. Чрезвычайно важный диагностический признак: при тазовой веноконгестии боль длится **не менее 6 мес**, имеет волнообразный характер с периодическими обострениями.

Следует учитывать, что чем больше **ярких определений** даёт пациентка испытываемым неприятным ощущениям, тем более вероятен **психогенный** характер происходящего. **Восприятие** боли пациенткой в целом зависит как от плотности нервных окончаний и порога болевой чувствительности, так и от индивидуальных **психологических** черт личности. Именно поэтому выраженный и подтверждённый дополнительными методами исследования варикоз может протекать абсолютно безболезненно¹⁰.

Помимо относительно характерной боли, тазовую веноконгестию могут сопровождать расстройства менструации (мено- и метроррагия, межменструаль-

Не только малый таз...

Нарушение венозного оттока от органов малого таза вполне может оказаться следствием **хронической венозной недостаточности** (ХВН). Этот синдром, зашифрованный в МКБ кодом I87.2, объединяет события, развивающиеся вследствие застоя крови в поверхностных и/или глубоких венах нижних конечностей. Чаще всего ХВН связывают с варикозной или посттромбофлебической болезнью, реже — с врождёнными аномалиями, например с **отсутствием клапанного аппарата**, и травматическими повреждениями.

Значимыми факторами риска выступают малоподвижный образ жизни, избыточная масса тела и курение. Определённую роль равным образом играют гормональные изменения, подтверждением чему служат нередкая манифестация венозной недостаточности во время беременности* и резкий всплеск частоты установления диагноза женщинам в возрасте 40–49 лет.

Ведущим клиническим проявлением здесь также выступает **боль**, часто спастического характера, усиливающаяся после ходьбы. Помимо боли пациентку могут беспокоить отёки, чувство тяжести в ногах, кожный зуд и даже гиперпигментация. Запущенная венозная недостаточность нередко осложняется трофическими язвами, тромбозами и кровотечением, которое может стать фатальным.

На ранних стадиях успешной терапевтической стратегией — в том числе во время беременности — признана модификация образа жизни (регулярная ходьба, отдых в положении с приподнятыми ногами и тонирующие обливания ног холодной водой) в сочетании с ношением компрессионного трикотажа и **меди-каментозной** терапией¹².

Трудности МКБ-10

Зачастую у врачей-практиков возникают сложности при кодировании выявленного заболевания в соответствии с МКБ-10. Ниже мы приводим **все** имеющиеся в МКБ-10 коды, связанные с застоем в нижних конечностях и малом таза.

- I86.2 Варикозное расширение вен таза (дальнейшей детализации в МКБ-10 нет).
- I86.3 Варикозное расширение вен вульвы.
- I83 Варикозное расширение вен нижних конечностей.
 - I83.0 Варикозное расширение вен нижних конечностей с язвой.
 - I83.1 Варикозное расширение вен нижних конечностей с воспалением.
 - I83.2 Варикозное расширение вен нижних конечностей с язвой и воспалением.
 - I83.9 Варикозное расширение вен нижних конечностей без язвы или воспаления.
- I84 Геморрой (с дальнейшей детализацией от I84.0 до I84.9).

* Примерно половина беременных с варикозным расширением вен предъявляют жалобы на боль, а 17% каждые 1–2 ч вынуждены принимать горизонтальное положение из-за её высокой интенсивности.

[Чрезвычайно важный диагностический признак: при тазовой веноконгестии боль длится не менее 6 мес, имеет волнообразный характер с периодическими обострениями.]

ные кровотечения, дисменорея), глубокая диспареуния и посткоитальные боли, вздутие живота, тошнота и спастическая энтералгия, поллакиурия, а также головная боль, усталость и бессонница. Нарушения функции соседних органов можно объяснить полнокровием мочепузырного и прямокишечного венозных сплетений, передачей нервных импульсов от внутренних половых органов вверх по симпатическим волокнам, распространением трофических расстройств в восходящем направлении¹³.

(чем дифференцировать?

По **специфике** болевых ощущений бывает действительно возможно предположить их причину. Так, наиболее сильные боли чаще беспокоят женщин с нарушением развития половых органов и оттока менструальной крови, а также с синдромом Аллена—Мастерса. При хронических ВЗОМТ, эндометриозе, тазовом полнокровии описание ощущение-

ний обычно более сдержанно, фигурируют определения дискомфорта, слабой или умеренной боли. Интересно, что диспареуния нередко указывает на поражение половых органов: эндометриоз, ретродевиацию матки, хронический сальпингоофорит, спаечный процесс.

Полный перечень диагнозов, подлежащих дифференциации, представлен в табл. 1. При этом нужно чётко осознавать, что задача врача — не отличить одно состояние от другого, а найти реальную причину **хронической тазовой боли**.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика синдрома тазового венозного полнокровия⁵

Область поражения	Возможный диагноз
Заболевания половых органов	Эндометриоз
	Злокачественное новообразование ВЗОМТ
	Синдром оставшегося яичника
	Спаечный процесс
	Миома
	Цервикальный стеноз и гематометра
	Дисменорея
	Овуляторная боль
Болезни мочевыводящей системы	Анатомические аномалии (добавочный яичник, удвоение матки)
	Интерстициальный цистит
	Уретральный синдром
	Онкологические заболевания
	Функциональные расстройства мочеиспускания
	Хронические воспалительные заболевания мочевого тракта
Заболевания ЖКТ	Мочекаменная болезнь
	Синдром раздражённой кишки
	Хронический запор
	Хронические воспалительные заболевания кишечника
	Злокачественные новообразования
	Стеноз тонкой или толстой кишки
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	Синдром хронической интестинальной псевдообструкции
	Фибромиалгия
	Миофасциальная боль
	Хроническая поясничная боль
	Невралгия или нейропатический болевой синдром
	Несостоятельность мышц тазового дна
	Боль в области рубца
	Злокачественные образования костной, мышечной или соединительной ткани
Психические нарушения	Синдром сдавления нерва
	Грыжа
	Соматоформное расстройство, в том числе болевое
	Расстройства адаптации
	Шизофренические, шизотипические и бредовые расстройства

Иголка в стоге сена

При всех — довольно широких — возможностях современной медицины подтвердить варикозное расширение вен малого таза бывает **весьма непросто**, хотя эта задача в целом вполне осуществимая, тем более что речь, повторимся, идёт о **трети всех пациенток** с хронической тазовой болью, длящейся 6 мес и более.

Физический осмотр в ряде случаев позволяет обнаружить видимое расширение вен промежности, ягодиц, бёдер, а также болезненность при пальпации в правой и левой подчревных областях (в точках проекции яичников) и при тракциях шейки матки¹⁰. При **влагалищном исследовании** у большинства пациенток можно заметить болезненность при пальпации внутренних стенок малого таза, выявить тяжи и узелки вен, цианоз стенок влагалища.

Поскольку **УЗИ** (в нашем случае — ультразвуковое ангиосканирование, УЗАС) наименее инвазивно и широко доступно, именно с него чаще всего начинают диагностический поиск, признавая его «золотым стандартом» диагностики варикозной болезни вен малого таза (рис. 4). Методики ультразвукового дуплексного сканирования и цветного доплеровского картирования потоков^{10,14} позволяют выявить следующие критерии заболевания.

1. Увеличение диаметра яичниковых вен до 4–6 мм и более.

2. Наличие тазового варикоцеле более 5 мм в диаметре с ретроградным током крови.

3. Замедление кровотока в венах малого таза до 3 см/сек.

4. Расширение дугообразных вен миометрия более 5 мм в диаметре.

Важное примечание — диаметр вен может значительно изменяться в зависимости от положения тела, особенностей водно-солевого обмена и даже эмоционального состояния пациентки. К тому же у рожавших возможно наличие физиологической веноэктазии без клапанной недостаточности.

Лапароскопия неизменно выступает оптимальным методом **дифференциальной диагностики**, поскольку позволяет с высокой результативностью визуализировать очаги эндометриоза и новообразования.

В ходе как ультразвукового, так и лапароскопического исследования желательно, чтобы верхняя часть туловища пациентки была несколько выше нижней: это позволит сократить количество ложноотрицательных результатов исследования, обусловленных спадением вен при увеличении венозного притока крови по нижней полой вене в положении Тренделенбурга¹⁰. Ещё одна практически значимая возможность — лапароскопический осмотр органов малого таза **го инсuffляции CO₂**, что также повышает вероятность «поймать» расширенные вены¹⁴.

Тем не менее даже при соблюдении всех рекомендаций чувствительность вышеперечисленных методов, равно как КТ и МРТ, в диагностике варикозного расширения вен малого таза достаточно низка и составляет 59% для МРТ, 40% для лапароскопии, 20% для УЗИ и 13% для КТ¹⁵.

Таким образом, отрицательные результаты указанного диагностического поиска **не означают достоверного отсутствия** тазовой веноконгестии. В этом случае на помощь может прийти проверенный десятилетиями метод **флебографии** (в том числе чрезматочной, когда контраст вводят непосредственно в миометрий). Ожидаемыми находками здесь будут расширенные до 5 мм и более овариальные вены с ретроградным током крови в них при проведении пробы Вальсальвы (задержка дыхания на вдохе), замедленное выведение контраста и дилатация вульвоперинеальных и бедренных вен¹⁰.

Ценность чрезматочной флебографии заключается в возможности изучить состояние венозной системы матки и придатков, установить функциональную способность клапанной системы, выявить особенности венозного кровотока на серийных флебограммах, определить месторасположение тромбов при тромбофлебитах и флеботромбозах, оценить состояние венозных сплетений, изучить анатомо-топографические особенности конгестии, оценить протяжённость и состояние венозных анастомозов.

Ослабевшие вены: поддержать или перекрыть?

Терапевтических стратегий, доказавших свою эффективность в борьбе с нарушениями венозного оттока от органов малого таза, на сегодняшний день не очень много.

Флебопротекторы возглавляют фланг консервативного лечения варикозной болезни; их рассматривают как препараты первого выбора и применяют в качестве **самостоятельной** терапии в отсутствие признаков тромбоза и флебита **независимо от**

локализации поражения, то есть при варикозной болезни как вен таза, так и нижних конечностей.

Наиболее перспективными и действенными из их числа оказались полусинтетические аналоги **природных флавоноидов**, химически именуемые γ -бензопиронами, — диосмин, диосметин, гидросмин, кемпферол, квертцетин, гесперидин. Согласно клиническим практическим рекомендациям Общества сосудистых хирургов и Американского венозного форума, степень рекомендаций и уровень доказательности для этих препаратов составляет 2B¹⁶. Другие крупные классы флеботоников представлены α -бензопиронами (в России не зарегистрированы), сапонинами и растительными экстрактами (антоцианы, экстракты гинкго, тритерпены) и синтетическими кальция добезилатом, бензароном и нафлазоном⁸. По показаниям к лекарственной терапии подключают антикоагулянты и НПВС.

[Диаметр вен может значительно изменяться в зависимости от положения тела, водно-солевого обмена и даже эмоционального состояния пациентки.]

В отечественной практике разрешены к применению, убедительно доказали свои лечебные способности и обладают наилучшей переносимостью препараты на основе **диосмина**. Эти средства демонстрируют многонаправленное действие^{17,18}.

1. Повышение **венозного тонуса** за счёт увеличения продолжительности действия эндогенного норадреналина.

2. Увеличение **резистентности капилляров** и **снижение их проницаемости**, в том числе за счёт негативного влияния на способность лейкоцитов к адгезии.

3. Облегчение **дренажа лимфы** и увеличение количества лимфатических капилляров.

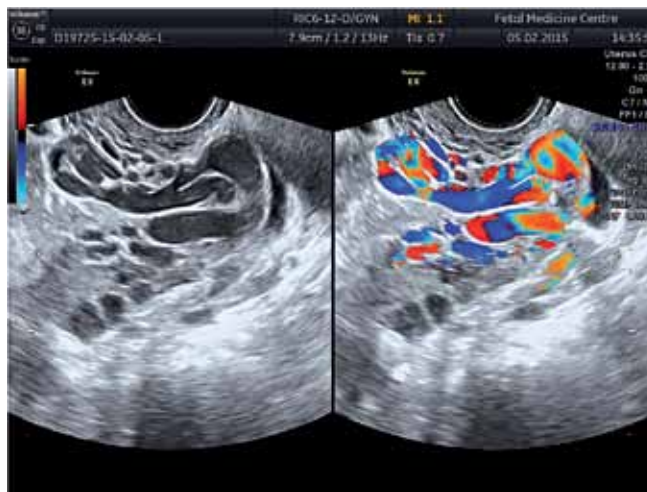


Рис. 4. Ангиосканирование вен малого таза. Заметны существенное расширение вен и турбулентность потоков крови.

4. Улучшение **реологических свойств крови**: снижение вязкости и увеличение СОЭ.

5. **Противовоспалительное** действие за счёт снижения концентрации медиаторов воспаления.

Общая проблема всех средств, производимых на основе натурального диосмина, — низкая абсорбция в ЖКТ и, как следствие, отсроченный клинический эффект и необходимость назначения высоких доз препарата. Создание фармацевтической промышленностью высокоочищенного диосмина (без примесей предшественника диосмина — гесперидина) с улучшенной биодоступностью (например, «Флебодиа 600») позволило существенно сократить суточную дозировку **до 600 мг** и общую продолжительность курса терапии до 2 мес. Такие изменения закономерно положительно сказываются на комплаентности пациенток к назначенному лечению, поскольку уменьшают кратность приёма до 1 таблетки в сутки и сокращают общую стоимость лечения.

Эффективность в облегчении симптомов венозной недостаточности при применении препарата «Флебодиа 600» продемонстрирована комплексом исследований с уровнем доказательности Ib—III, **в том числе у беременных**^{19,20}. Консервативная

терапия средствами на основе высокоочищенного диосмина позволяет значительно уменьшить интенсивность болевого синдрома и улучшить состояние венозной системы малого таза по данным УЗИ^{21–24}.

С учётом представленных ранее выкладок о **гестации** как о триггерном факторе тазовой веноконгестии немаловажно, что «Флебодиа 600» разрешён к применению во II и III триместрах. В июне 2015 года в международном журнале «Флебология» были опубликованы результаты весьма масштабной работы, в ходе которой определяли возможные негативные последствия приёма венотоников во время гестации. В исследовании приняли участие 27 963 женщины, не получавшие указанную терапию, и 8898 принимавших препараты (наиболее часто это были гесперидин, диосмин и троксерутин), причём 1200 из них — в период органогенеза. По итогам работы повышения риска каких-либо нежелательных явлений отмечено не было²⁵.

Что касается периода грудного вскармливания, нужно сказать, что официальная аннотация указывает на отсутствие данных о проникновении препарата в грудное молоко. В то же время известно, во-первых, что флавоноиды в норме проникают в грудное молоко в концентрациях, обусловленных диетой



© Haneck / fotolia.com

[Ожидаемыми находками флебографии будут расширенные до 5 мм и более овариальные вены с ретроградным током крови в них при проведении пробы Вальсальвы (задержка дыхания на вдохе), замедленное выведение контраста и дилатация вульвоперинеальных и бедренных вен.]

кормящей²⁶, а во-вторых, особенности фармакокинетики — молекула препарата имеет массу 609 Да* — не позволяют большим его количествам попасть в грудное молоко, что подтверждено экспериментально²⁷. Именно поэтому зарубежные базы данных о совместимости препаратов с грудным вскармливанием индексируют диосмин как безопасное вещество**.

В рамках **хирургического лечения** тазовой веноконгестии сегодня чаще прибегают к эмболизации или склерозированию поражённых вен. Более **глобальное** лечение заключается в перевязке яичниковой вены, удалении поражённой вены или даже в гистерэктомии с двусторонней овариэктомией или без таковой — дело может пойти действительно далеко^{28–30}. К сожалению, только перевязка яичниковой вены не эффективна почти у 50%

пациенток; изолированная гистерэктомия без двусторонней овариэктомии также не даёт желаемого эффекта^{203,204}.

Важно при этом, что **консервативная поддерживающая терапия** после оперативного лечения хронической венозной недостаточности улучшает результат, что выражается в том числе в сокращении послеоперационных койко-дней в 1,5–2 раза^{32,33}.

Предупредить рецидив

Профилактика подразумевает нормализацию **условий труда и отдыха** с исключением значительных физических нагрузок и длительного пребывания в вертикальном положении.

...и не только вены!

Флавоноиды — масштабнейший класс растительных полифенолов, участвующих в фотосинтезе, окраске цветов и листьев, защите от инвазии паразитов, регуляции прорастания семян. Известные человеку вначале лишь как **природные красители и дубильные вещества**, со временем флавоноиды зарекомендовали себя как вазопротекторы, антисептики и мощные антиоксиданты.

Первые работы со статистически достоверными результатами, доказывающие действенность применения некоторых флавоноидов, а именно диосмина и гесперидина, в лечении **варикозной болезни вен**, стали появляться начиная с середины 70-х годов XX века. В дальнейшем свойствам этих природных веществ, обнаруживаемых в наиболее высоких концентрациях в цитрусовых, и их синтетических аналогов стали уделять всё больше внимания.

Выяснилось, что диосмин способен стабилизировать белковые структуры человеческого организма³¹ и оказывать влияние на процессы экспрессии некоторых цитокинов и **провоспалительных ферментов**³². Именно этими свойствами можно объяснить впечатляющие данные об антипролиферативной, антиинвазивной и проапоптотической активности обсуждаемых флавоноидов в отношении **злокачественно перерождённых клеток** — речь идёт об экспериментальных моделях рака языка, лёгких, печени, простаты и толстой кишки^{32–34}.

Кроме того, описаны результаты экспериментов, доказывающие способность диосмина корригировать гипопальбуинемию, защищать ткани головного мозга и сердца от ишемии, а также бороться с её последствиями^{35–37}.

[Консервативная поддерживающая терапия после оперативного лечения хронической венозной недостаточности сокращает послеоперационные койко-дни в 1,5–2 раза.]

Чрезвычайно важна **коррекция рациона**: в него следует включить большое количество овощей, фруктов и растительного масла. Необходим полный отказ от острой пищи, алкоголя и курения.

Крайне полезны ежедневный **восходящий контрастный душ** на область промежности и комплекс **разгрузочных упражнений**, выполняемых лёжа («берёзка», «велосипед», «ножницы» и др.). Эвакуацию крови из венозных сплетений малого таза также улучшает **дыхательная гимнастика** — медленные глубокие вдох и выдох с включением мышц передней брюшной стенки. Обязательно **ношение лечебных колготок II** компрессионного класса, улучшающих отток крови из вен нижних конечностей, венозных сплетений промежности и ягодиц.

Возможно профилактическое назначение венотоников курсами через 2–4 мес. В этом отношении препарат «Флебодиа 600» действительно удобен, поскольку его можно принимать 1 раз в течение суток.



Женщина, в отличие от мужчины, **«расплачивается»** варикозной болезнью вен не только за способность передвигаться на двух ногах, отличающую человека от животных, но и за возможность деторождения. И пусть современная медицина пока не располагает всеохватывающими и доказавшими свою действенность алгоритмами превентивного влияния на состояние стенки вены и её клапанного аппарата. Большим достижением следует считать уже то, что у нас есть способ облегчить тяжесть бремени венодилатации в том числе средствами, данными самой природой.

Главное в разговоре о варикозной болезни вен таза — суметь **выявить** это заболевание, обоснованно предполагая его у **каждой третьей женщины** с хронической тазовой болью, продолжающейся 6 мес и дольше. Сохранение болевого синдрома после неудачной попытки консервативного лечения — показание к операции³⁸. **SP**

* Молекулы с массой более 800 Да не проникают в грудное молоко³⁹.

** <http://e-lactancia.org/producto/507>.



эндометриоз и тазовая боль: что мы лечим?

О природе болевого синдрома при эндометриозе и возможностях терапии



Автор: Ирина Всеволодовна Кузнецова, докт. мед. наук, проф., главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела женского здоровья НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Копирайтинг: Елена Якуленко,
Татьяна Рябинкина, Ирина Ипастова

Боль и бесплодие — визитная карточка эндометриоза. Согласно принятому в 2013 году Глобальному консенсусу по ведению женщин с этим заболеванием¹, клиницистам следует проявлять по отношению к нему не меньшую настороженность, чем к онкологическим болезням, и в рамках рутинного обследования обязательно задавать женщине два вопроса — «Беспокоит ли вас тазовая боль?» и «Случались ли безуспешные попытки забеременеть?». Если хотя бы один ответ положительный, диагноз следует прицельно уточнить.

Однако если заболевание установлено, то как его лечить, если **вылечить окончательно невозможно**? Вариант логичный, и он один: тактика должна быть нацелена на улучшение качества жизни, и в первую очередь — **на ликвидацию боли**. Для того чтобы выработать оптимальную — и индивидуальную! — лечебную схему, важно разобраться в природе болевого синдрома при эндометриозе.

В одном из оксфордских исследований был проанализирован анамнез 940 женщин с эндометриозом, верифицированным уже при хирургическом вмешательстве. Оказалось, что боль в области малого таза имели по меньшей мере **89%** больных, тогда как женщины с бессимптомным течением

заболевания оказались в подавляющем меньшинстве (11%)². Таким образом, в отличие от бесплодия, о котором до поры до времени женщина может и не знать, именно боль выступает **важнейшим** симптомом эндометриоза.

И если она есть, **действовать** нужно незамедлительно.

Большая беда малого таза

Боль в малом тазу может иметь различный характер: циклический, постоянный, возникать при половом акте (диспареуния); быть лёгкой, умеренной или тяжёлой; может иррадиировать в поясничную область, крестец, копчик, задний проход, промежность. В целом индивидуальные черты боли главным образом зависят от **расположения** и активности очагов эндометриоза, а не от выраженности поражения.

Так, даже при **крупных кистах яичников** эндометриоз может протекать бессимптомно — в этом случае диагностировать болезнь может помочь разве что профилактический осмотр или УЗИ. А вот **минимальный эндометриоз** тазовой брюшины, крестцово-маточных и широких маточных связок, позадматочного пространства и прямокишечно-влагалищной перегородки, напротив, может вызывать сильную боль. С хронической тазовой болью всегда связан и глубокий инфилтративный эндометриоз.

Определить первоисточник тазовой боли также удаётся далеко не всегда. Дело в том, что эндометриоз может быть ассоциирован и с **другими заболеваниями** — интерстициальным циститом и цисталгией, синдромом раздражённого кишечника (болезненная дефекация, расстройства стула), варикозной болезнью тазовых вен³ и др.

Весьма характерным, но не обязательным признаком эндометриоза считают предменструальное и/или менструальное **усиление болевого синдрома**. Как бы то ни было, само присутствие тазовой боли должно настораживать, так как именно эндометриоз — самая частая её причина.

Почему болит?

Чтобы ответить на вопрос, почему при эндометриозе возникает боль, начать следует с патогенеза самого заболевания. Одной из его важнейших причин, согласно наиболее распространённой точке зрения, служит **нарушение иммунной защиты**, когда клетки эндометрия при ретроградном забросе менструальной крови не элиминируются, а продолжают свой жизненный цикл^{4–7}.

На фоне иммунной несостоятельности и роста, по сути, чужеродных клеток эндометрия в перитонеальной жидкости скапливаются макрофаги, которые инициируют каскад реакций с образованием цитокинов и медиаторов воспаления — простагландинов. Вот здесь-то и запускаются основные **патогенетические механизмы боли**.

Во-первых, избыточный синтез медиаторов воспаления способствует отёку ткани вследствие расширения капилляров, усиления кровотока и увеличения проницаемости их стенки, через неё «просачиваются» плазма, лейкоциты, макрофаги, что вызывает накопление альбуминовых субстанций, которые раздражают нервные окончания и провоцируют боль.

Во-вторых, отдельная роль в патогенезе боли принадлежит **эстрогенам** — их активно вырабатывают клетки эндометриоидных гетеротопий. Установлено, что под воздействием эстрогенов развивается так называемая **периферическая сенситизация** (повышение чувствительности)⁸, при которой нервная система реагирует активнее, чем обычно. Периферическая

сенситизация ложится в основу клинической симптоматики **нейропатической центральной боли** при эндометриозе.

Однако и на этом причины возникновения боли при эндометриозе не заканчиваются. Наряду с хроническим воспалением, периферической и центральной сенситизацией исследователи называют также **нарушение структуры нервов** вследствие глубокой стромальной инвазии тканей и — что особенно поражает воображение — формирование **собственной иннервации эндометриоидных поражений**: в перитонеальных эндометриоидных гетеротопиях обнаружены безмиелиновые волокна с высокой плотностью расположения^{9,10}.

Не сочувствовать — помочь!

Боль — практически неотделимое от эндометриоза понятие, однако мало кто знает, что она ложится в основу и **других** патологических состояний, сопутствующих эндометриоидной болезни.

Так, прямым следствием болевого синдрома выступают **психоэмоциональные нарушения**, характерные для **77%** больных эндометриозом. Эти отклонения могут выражаться в раздражительности, эмоциональной лабильности, тревожности, депрессии, бессоннице¹¹, а их сила полностью зависит от тяжести болевого синдрома¹². Лишь у тех, у кого эндометриоз протекает бессимптомно, заболевание не сопровождается расстройствами психоэмоциональной сферы¹³.

Кроме того, болевая симптоматика, приправленная психическими нарушениями, истощает компенсаторные способности организма, в результате чего развивается **вегетативная**

[**Психоэмоциональные нарушения вследствие болевого синдрома характерны для 77% больных эндометриозом.**]

Невидимая пандемия

Эндометриоз чрезвычайно распространён в популяции: он поражает до 10% женщин репродуктивного возраста^{14,15}, в настоящее время им болеют порядка 176 млн человек в мире¹⁵.

Самое печальное, что заболеваемость эндометриозом в России за 10 лет (с 1999 по 2009 год) **выросла на 73%**; при этом сходную тенденцию наблюдают и в других странах. Этот недуг сегодня входит в **пятёрку самых распространённых** в гинекологической практике заболеваний — сразу за доброкачественными болезнями шейки матки, нарушениями менструального цикла, воспалительными болезнями и бесплодием¹⁶.

Диагноз эндометриоза чаще всего устанавливают у женщин 25–34 лет, однако болезнь неуклонно **«молодеет»** и всё чаще её обнаруживают у подростков 11–14 лет — они составляют около 6% больных¹⁷.

[Пациентки с эндометриозом в 153 (!) раза чаще страдают синдромом хронической усталости, у них на 38% снижены продуктивность работы, физическая, социальная и сексуальная активность.]

Постулаты супрессивной гормональной терапии при эндометриозе^{25–28}

- Гормональное лечение служит **альтернативой оперативному** при рецидиве подтверждённого ранее эндометриоза (исключение — кисты яичников более 4 см в диаметре и глубокий инфильтративный эндометриоз).
- Эмпирическая гормонотерапия может быть назначена **без подтверждения диагноза** эндометриоза лишь на основании жалоб пациентки на тазовую боль. Если спустя 3 мес зарегистрирован положительный эффект от лечения, его продолжают.
- Гормонотерапия боли, ассоциированной с эндометриозом, эффективна лишь при продолжительности лечения **не менее 6 мес**.
- Предоперационная гормонотерапия **не рекомендована** в клинической практике.
- Послеоперационная гормонотерапия достоверно **снижает частоту рецидивов** эндометриоза; её результативность напрямую зависит от её же длительности.

дисфункция — из-за расстройства нервной регуляции начинает сбоить работа внутренних органов. И это ещё одна характерная черта больных эндометриозом: вегетативную дисфункцию выявляют по меньшей мере у **55% женщин** с изнуряющей болевой симптоматикой.

В свою очередь хроническая боль в купе с психоэмоциональной нестабильностью и расстройствами работы внутренних органов худшим образом сказывается **на качестве жизни** больных эндометриозом: они в 153 (!) раза чаще, чем здоровые, страдают синдромом хронической усталости, у них на 38% снижены продуктивность работы, а также физическая, социальная и сексуальная активность, для них характерны психическое истощение, социальная дезадаптация, ухудшение семейных взаимоотношений^{18,19}.

И психоэмоциональные нарушения, и вегетативная дисфункция — всё это, конечно, выходит за рамки «интересов» гинеколога и требует работы смежных специалистов. Однако в лечении собственно эндометриоза помочь может **только гинеколог**. И кто знает, возможно, тогда участие смежных специалистов и не понадобится.

Тазовая боль под прицелом

Итак, лечение эндометриоза должно быть направлено на устранение болевого синдрома и при необходимости на преодоление бесплодия. И если в отношении второго следует ориентироваться на репродуктивные планы женщины, то лечение болевого синдрома — задача обязательная и неотложная. Это ясно отражено в Глобальном консенсусе по ведению женщин с эндометриозом (2013): «...терапию тазовой боли **не следует откладывать** до подтверждения диагноза результатами лапароскопического исследования...»¹

Следует отметить, что **тяжёлый** болевой синдром, обусловленный глубоким инвазивным эндометриозом и структурными повреждениями тканей и нейронов, служит прямым показанием **к хирургическому вмешательству**; 100% успеха оно не гарантирует: приблизительно каждая вторая женщина, прооперированная по поводу эндометриоза, в течение ближайших 5 лет вновь испытывает боль, а около 30% и вовсе не отмечают облегчения после операции^{20,21}.

Далеко не каждая женщина даже при тяжёлом болевом синдроме соглашается на оперативное лечение; в этом случае оптимальным выходом будет предложить ей предпринять попытку медикаментозной терапии (исключение составляют пациентки, которые на ближайшее будущее строят репродуктивные планы). Однако если боль **сохраняется**, лучшим решением всё-таки будет органосохраняющая операция с резекцией или аблацией эндометриoidных очагов и лизисом спаек.

Для консервативной терапии болевого синдрома могут быть использованы следующие группы препаратов²².

- Комбинированные оральные контрацептивы (КОК).
- Прогестины.
- Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), анальгетики.
- Агонисты ГнРГ + возвратная (add-back) терапия препаратами МГТ.

Важным требованием к медикаментозному лечению боли, ассоциированной с эндометриозом, выступает её **глительность**. В частности, согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных эндометриозом (2013), лечение следует назначать **минимум на 3 мес**: при положительной динамике терапию продолжают, при её отсутствии — меняют тактику. Следует также заметить, что полноценный эффект гормональной терапии в купировании боли, вызванной эндометриозом, ожидают **не ранее чем через 6 мес** лечения.

Принципиально важно длительное использование супрессивной гормональной терапии и после **хирургического лечения эндометриоза** — это позволит профилактировать рост эндометриoidных очагов и предупредить развитие того же болевого синдрома. В частности, установлено, что **циклический** или **непрерывный** режим приёма КОК после хирургического удаления эндометриoidных очагов существенно снижает риск рецидива в течение последующего года — в **2 и 3,6 раза** соответственно²³. Следует помнить, что несоблюдение этого требования приводит к тому, что в течение полугода после отмены медикаментозной терапии эндометриоз рецидивирует, а вместе с ним возобновляется и боль у 34% пациенток, а в течение ближайших 4 лет — у 70%²⁴.

Боевое настроение

Учитывая хроническое течение эндометриоза и высокий риск рецидивов с возобновлением болевого синдрома, лечение должно быть запрограммировано на длительный срок. Вот что по этому поводу говорится в консенсусе: «...Женщины с эндометриозом нуждаются в индивидуальном ведении **в течение длительного периода**; вид терапии может меняться в зависимости от типа и тяжести симптомов, а также репродуктивных целей пациентки...»

В отличие от врача, ясно понимающего, что эндометриоз вылечить **невозможно** и лечение будет **длительным**, пациентка об этом не осведомлена и, вполне вероятно, надеется на своё скорейшее исцеление. И если аккуратно ей этого не объяснить, то первый же рецидив заболевания и тазовой боли (а он неизменно возникнет, если женщина не захочет длительно принимать рекомендованные препараты или откажется от поддерживающей супрессивной гормональной терапии после хирургического удаления) не только ввергнет её в уныние, но и заставит усомниться в эффективности лечения как такового.

Именно поэтому, назначая пациентке лечение, врачу придётся вести **просветительскую беседу**.

Ревизия средств в арсенале

Что касается конкретных препаратов для лечения эндометриоза и ассоциированной с ним боли, все они за небольшим исключением в виде НПВС и анальгетиков **патогенетически** оправданы.

Однако обо всём по порядку.

КОК и прогестины

Оптимальным выбором при лёгкой и умеренной тазовой боли, предположительно вызванной эндометриозными гетеротопиями, могут служить **КОК** и **прогестины** — они наиболее предпочтительны как в соответствии с Глобальным консенсусом по ведению больных эндометриозом, так и согласно Федеральным клиническим рекомендациям, принятым два года назад в нашей стране.

Препараты этих групп нейтрализуют **максимум патогенетических механизмов** эндометриоза и эндометриозассоциированной боли.

- **Подавляют овуляцию** (КОК — надёжнее, прогестины — чуть хуже), которая сопровождается выбросом в брюшную полость медиаторов воспаления даже у здоровых пациенток.
- **Снижают влияние эндогенных эстрогенов** за счёт устранения эстрогеновых пиков при стабилизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, торможения продукции эндометриозными очагами собственных эстрогенов, а также за счёт компенсации гиперэстрогенизма благодаря увеличению секреции в печени глобулина, связывающего половые гормоны (**этот эффект характерен только для КОК**), и усиления «прогестеронового плеча» менструального цикла.
- **Тормозят пролиферацию эндометрия.**
- **Снижают плотность нервных волокон** в эндометриозных очагах²⁹.

При этом, несмотря на приемлемость различных КОК и прогестинов в лечении эндометриоза, и здесь есть свои лидеры — речь идёт, конечно же, о **диеногесте**. Использование гормональной терапии на основе именно этого прогестина обеспечивает также некоторые **дополнительные** эффекты,

ЭНДОМЕТРИОЗ И БОЛЬ: АЛГОРИТМ ДОЛГОСРОЧНОГО ВЕДЕНИЯ



весьма полезные в терапии эндометриоза и ассоциированной с ним тазовой боли.

- Диеногест **способствует гибели эктопических клеток эндометрия**: этот гестаген ингибирует ароматазу*, лишая клетки возможности пролиферировать и вырабатывать эстрадиол, нарушает неоангиогенез в эндометриальных очагах^{30–32}.

- Оказывает **противовоспалительное действие**: повышает активность натуральных киллеров (NK-клеток), снижает выработку макрофагами интерлейкина-1β.

- Диеногест **угнетает синтез «болевого» веществ** простагландинов³³.

[Несмотря на приемлемость различных комбинированных оральных контрацептивов и прогестинов в лечении эндометриоза, и здесь есть свои лидеры — речь идёт, конечно же, о диеногесте.]

Эффективность диеногеста при эндометриозе как в виде **самостоятельного** средства, так и **в комбинации** с эстрогенным компонентом, к настоящему времени подтверждена в многочисленных исследованиях. Так, в одном из последних исследований, результаты которого были опубликованы в мае 2015 года, показано, что диеногест в составе КОК через 6 мес применения значимо купирует болевой синдром.

В другой, теперь уже российской научной работе (n=151) были получены похожие результаты³⁴: спустя полгода терапии диеногестом частота дисменореи и диспареунии снизилась более чем вдвое, выраженность хронической тазовой боли — в 1,4 раза, настроение по визуально-аналоговой шкале улучшилось в 2,3 раза, частота сексуальных отношений, как, впрочем, и сексуальной удовлетворённости, выросла в 2,2 раза, повысилась трудовая активность в 1,5 раза. Всё это в целом положительно повлияло на качество жизни и позволило увеличить жизненную активность почти **в 7 раз**.

Однако для выбора в пользу комбинированной гормональной терапии с диеногестом есть весьма веские аргументы.

Первый: не все чистые прогестины имеют статус контрацептивного средства, что крайне важно, поскольку нежеланное зачатие — прямой путь к аборту, при котором, во-первых, возрастает риск эндометриоза (после трёх и более процедур — 7-кратно!), а во-вторых, прогрессирует уже имеющееся заболевание^{35,36}.

Второй: КОК (например «Силует»)** чуть более удобны для самой пациентки, поскольку они лучше контролируют менструальный цикл, тем самым избавляя женщину от побочных эффектов в виде прорывных кровотечений или кровомазания, весьма характерных при использовании прогестинов²³.

И **только если** приём КОК невозможен из-за наличия у пациентки конкретных противопоказаний, связанных с эстрогенным компонентом, а именно из-за высокого риска тромботических осложнений, предпочтение следует отдать чистому диеногесту^{37,38}.

Агонисты ГнРГ

Препараты этой группы весьма эффективны в купировании болевого синдрома, ассоциированного с эндометриозом, однако их применение не предполагает длительного использования. Также следует учесть, что приём агонистов ГнРГ сопровождается негативными клиническими проявлениями: приливы и потливость, сухость во влагалище, снижение сексуального влечения, головная боль, депрессия, что значительно ухудшает комплаентность³⁸. И ещё одно обстоятельство: терапия агонистами ГнРГ в сравнении с прогестинами и эстроген-гестагенными средствами заметно дороже.

Тем не менее агонисты ГнРГ остаются главным методом послеоперационного ведения больных с глубокими эндометриозными поражениями,

а также служат эффективным способом **подготовки к беременности**, особенно в программах ВРТ.

НПВС и анальгетики

Что касается приемлемости НПВС для лечения боли, связанной с эндометриозом, итоги Кокрейновского обзора показали **неубедительную действенность** этих средств³⁹. Более того, их длительное использование может спровоцировать серьёзные побочные эффекты со стороны пищеварительного тракта³⁹.



Нередко происходит так, что наши пациентки, рассчитывая, что хирургическое лечение или курс медикаментозной терапии избавит их от эндометриоза и связанной с ним боли, **ошибаются** — заболевание возвращается вновь. Под руку с ним приходят разочарование, отчаяние и сомнения в профессионализме врача¹⁴, равно как и нежелание лечиться в принципе.

Именно поэтому нельзя позволять иллюзиям больной взять верх над реальностью: пациентка должна узнать от своего врача, что на данном этапе медицины излечить эндометриоз полностью **невозможно**. При этом врачу крайне важно **правильно подать эту информацию**, чтобы у пациентки не опустились руки, поскольку это ещё больше может усугубить и без того выраженные у неё дисфорические расстройства и дать карт-бланш болевому синдрому.

Таким образом, эндометриоз, по всей видимости, ещё один пример заболевания, при котором может понадобиться **междисциплинарный** подход: только на этот раз — со специалистами в области психологии. **SP**

* Ароматаза — фермент, конвертирующий андрогены в эстрогены; его высокую экспрессию наблюдают в эндометриозных очагах.

** «Силует» — комбинированный гормональный контрацептив в состав которого входят 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста, зарегистрированный и разрешённый к использованию в России.

Силует®

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,
• глюкокортикоидного эффектов

* Инструкция по медицинскому применению препарата Силует®



ГЕДЕОН РИХТЕР

реклама

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

- Пустотина О.А., Руднева О.Д., Катаева О.А. Фолатный дефицит: накопление фактов продолжается // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №4 (27). — С. 57–64.
- Шестакова И.Г., Рябинкина Т.С. Клинические примеры использования неконтрацептивных возможностей КОК женщинами юного и молодого возраста // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №4 (27). — С. 66–73.



она важнее, чем считали раньше

Фолатный дефицит: накопление фактов продолжается



Авторы: Ольга Анатольевна Пустотина, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (Москва); Ольга Дмитриевна Руднева, Ольга Александровна Катаева, StatusPraesens (Москва)

В январе 2015 года одна из наиболее авторитетных экспертных организаций — FIGO* — опубликовала рекомендации, по сути не оставляющие **ни малейших сомнений** в необходимости адекватной и своевременной фолатной поддержки планируемой и уже состоявшейся беременности¹. Незадолго до этого, в 2012 году, практически те же требования обнародовала ВОЗ².

Тем не менее даже при такой, казалось бы, уже очевидной **программе** действий мероприятия по коррекции фолатного статуса в России до сих пор не стали незыблемым правилом для практикующих врачей и самих россиянок: согласно отечественным данным 2012 года (опрошены 120 беременных в Волгограде), только **9,2% женщин** начинают приём витаминов в **прегравидарный** период³.

А тем временем сведения о влиянии фолатов (равно как и других микронутриентов) на исходы беременности давно вышли за рамки профилактики дефектов нервной трубки (ДНТ) плода. Множество новых фактов, которые за последние годы накапливаются лавинообразно (2014 год — более 2200 публикаций на PubMed при поисковом слове «folate», а только за первое полугодие 2015-го — уже свыше 1300), заставляет SP вновь и вновь обращаться к теме фолатного дефицита. В целом создаётся впечатление, что мы стоим на пороге новой эры в понимании **основ здоровья человека** (как было некогда с холестерином), где одну из главных скрипок играет **фолиевая кислота**. И об этом действительно нужно говорить.

Важность фолиевой кислоты для человеческого организма стала понятна ещё в 1941 году, с момента её синтеза в итоге долгой детективной истории поиска вещества из дрожжей, способного устранять анемию беременных. После непродолжительного изучения стало очевидно — фолиевую кислоту следует относить к **витаминам**, то есть к незаменимым субстанциям, которые

жизненно необходимы для адекватного протекания в организме биохимических реакций, составляющих основу функционирования клеток и клеточных систем.

Тем не менее фактически до 1980-х годов^{4,5} недостаточное поступление в организм фолиевой кислоты связывали преимущественно с возникновением **мегалобластной анемии**, да и то чаще в компании с дефицитом витамина B₁₂.

* FIGO — International Federation of Gynecology and Obstetrics (Международная федерация гинекологии и акушерства).

Что уже давно известно?

За минувшую четверть века представления о роли фолиевой кислоты в здоровье человека в целом и в метаболизме в частности **изменились** самым кардинальным образом. Сегодня уже твёрдо доказана связь дефицита фолиевой кислоты со следующими состояниями.

- Пороки развития плода, в первую очередь дефекты нервной трубки, пороки сердца и челюстно-лицевой области, если при беременности существовал фолатный дефицит^{6,7}.
- Неблагоприятные перинатальные исходы беременности: невынашивание, преждевременные роды^{8,9}, рождение маловесных детей¹⁰.
- Осложнённое течение гестации: отслойка и инфаркты плаценты, преэклампсия¹¹.
- Нарушение здоровья рождённого ребёнка: у детей, чьи матери при беременности имели дефицит фолатов, чаще регистрируют аутизм и задержку развития речи^{12,13}, опухоли головного мозга в отдалённом периоде¹⁴.

- Повышенный риск онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивных расстройств^{15,17}.

Столь масштабное влияние фолиевой кислоты на организм связано с её ключевой ролью в ряде физиологических процессов. **Во-первых**, фолиевая кислота принимает прямое участие в репликации при делении клеток — она служит строительным материалом для синтеза нуклеотидов, составляющих генетический код нуклеиновых кислот (аденин, цитозин, гуанин и тимин). Таким образом, все активно делящиеся клетки, например клетки плода или иммунной системы, при фолатном дефиците попадают под удар: отсюда врождённые пороки развития (ВПР) и снижение иммунитета, в том числе противоракового.

Во-вторых, и об этом написано уже очень много, фолиевая кислота жизненно необходима для реализации не менее важных циклов метилирования всех субстратов организма: белков, ферментов, гормонов, нейромедиаторов. В ходе этих процессов за счёт переноса метильной группы ($-\text{CH}_3$) с молекулы на молекулу происходит обезвреживание потенциально токсичных остатков, например гомоцистенина.



[За счёт способности забирать и отдавать метильную группу фолиевая кислота напрямую участвует в метилировании ДНК, что позволяет этому простому соединению (по 19 атомов углерода и водорода, 7 азота и 6 кислорода) включать и выключать гены, и этот процесс составляет основу современных представлений об эпигенетике.]

В-третьих, за счёт той же способности забирать и отдавать метильную группу фолиевая кислота, как оказалось, напрямую участвует в метилировании ДНК, что позволяет этому простому соединению (по 19 атомов углерода и водорода, 7 азота и 6 кислорода) включать и выключать **гены**, и этот процесс составляет основу современных представлений об эпигенетике. Насаживая «ёршик» метильной группы на ДНК, фолиевая кислота тормозит продвижение по её нити РНК-полимеразы — «считывание» информации с чужеродного гена становится невозможным. Нарушение этого простого с точки зрения биохимии процесса приводит к многочисленным клиническим следствиям, в числе которых, вероятнее всего, реализация онкологических рисков, возникновение аутизма и т.д.

Таким образом, роль этого незаменимого соединения в метаболизме действительно фундаментальна. И по этой же причине накопление **клинически значимых** данных о её положительном влиянии на здоровье плода и женщины, в том числе — и в первую очередь! — беременной, продолжается чрезвычайно активно. Настоящая статья посвящена лишь некоторым **из вновь выявленных** фактов, важных для практикующих акушеров-гинекологов.

ДНТ и их рецидивы

Наиболее тяжёлыми врождёнными аномалиями признают группу **дефектов нервной трубки**: сегодня в России эти пороки обуславливают до 2% детских смертей. Связь между фолатным дефицитом и возникновением ДНТ уже давно и прочно доказана^{18–21}; известно также, что обогащение рациона беременной фолатами обеспечивает профилактику ДНТ не менее чем у 72% плодов¹⁸.

Тем не менее, и это очередная **новость**, говорить об абсолютной победе над пороками развития только лишь с помощью фолиевой кислоты преждевременно. Так, почти 20-летнее наблюдение 1046 случаев ДНТ в Южной Каролине (США)²² показало, что фолатная дотация наиболее эффективна в отношении профилактики **изолированных пороков** развития нервной трубки, нежели их комбинация с другими дефектами.

А вот информация о способности фолатов предотвращать рецидивы ДНТ в последующих беременностях нуждается в максимально широком пространстве: в этом же исследовании было показано повторное возникновение ДНТ лишь у **0,4%** плодов женщин, принимавших фолаты, и у **8,5%** — не принимавших.

Не только ДНТ

Орофациальные деформации, безусловно, не носят характер фатальных, но, обладая высокой распространённостью, чрезвычайно драматичны для конкретных семей и судеб. И в возникновении этих пороков, как показали недавние исследования, также важен фолатный статус материнского организ-

[Фолатная дотация наиболее эффективна для профилактики изолированных пороков развития нервной трубки, нежели для их комбинации с другими дефектами, а также предотвращает повторные ДНТ.]

ма. Иранские специалисты в **2015 году** опубликовали результаты научной работы, доказывающей связь между незаращением твёрдого нёба у плода, генным полиморфизмом метилтетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) и дополнительным приёмом препаратов фолиевой кислоты матерями на протяжении беременности.

Выяснилось, что дети, чьи матери обладали изменённым генотипом T677T, чаще других оказываются в зоне риска возникновения **врождённых дефектов твёрдого нёба** (ОР 4,1; 95% ДИ 2,0–8,5; $p=0,001$), и этот риск очевидно выше при отказе от приёма любых фолатов на прегравидарном этапе и во время беременности²³. Исследование, также опубликованное в текущем году²⁴, убедительно продемонстрировало непосредственный **механизм** формирования орофациальных дефектов: дефицит фолиевой кислоты создаёт предпосылки к резкому снижению процессов клеточного деления и, наоборот, к усилению **апоптоза** на этапе формирования лицевого скелета плода.

Эффект 21-й хромосомы

Два исследования, проведённые около 15 лет назад в Северной Америке, показали, что дефекты генов, кодирующих белки фолатного и метионинового циклов, увеличивают риск хромосомных аномалий у плода, в частности **синдрома Дауна**^{25,26}.

Публикация 2013 года несомненно подтвердила связь дефицита фолатов с трисомией по 21-й хромосоме. Исследование фолатного статуса **702** женщин, родивших детей с синдромом Дауна, и **983** матерей детей без каких-либо крупных врождённых дефектов показало, что отсутствие фолиевой кислоты в рационе беременной может обусловить **ошибки второго мейотического деле-**

ния при старении яйцеклеток (ОР=2,0; 95% ДИ 1,08–3,71)²⁷ и обеспечить сохранение третьей 21-й хромосомы в ядре (эта хромосома должна была бы остаться во второй половине делящейся клетки, но «застревает» ввиду довольно сложных биохимических процессов метилирования, связанных с влиянием фолатов).

Детский вопрос

На протяжении 15 лет непальские исследователи²⁸ наблюдали, как меняется показатель **неонатальной и ранней детской смертности** в зависимости от дородового применения добавок, содержащих железо и фолиевую кислоту. Так, риск ранней неонатальной смертности за эти годы снизился на 45% (ОР 0,55; 95% ДИ 0,38–0,79), а младенческой и детской (до 5 лет) — на 32 и 48% соответственно.

Кстати, имеет значение и срок гестации, на котором женщина начала приём препаратов. Дотация **фолатов и железа**

в I триместре оказывала максимальный эффект — снизила смертность новорождённых на 55% (ОР 0,45; 95% ДИ 0,24–0,85), а детей до 5 лет — на 57% (ОР 0,43; 95% ДИ 0,23–0,78) в сравнении с общепопуляционными показателями. И здесь открывается ещё одно перспективное направление для дальнейших исследований: понять, как влияют **комплексные препараты** на материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность.

Именно этому вопросу был посвящён Кокрейновский обзор 2012 года (Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy): насколько эффективнее по сравнению с монополнением микронутриентов (фолаты и железо) дотация поликомпонентных

невынашивание беременности и бесплодие в результате дефектов имплантации зародыша, развитие плацентарной недостаточности и гипоксии плода.

Это же состояние может быть одной из причин **генерализованной микроангиопатии** во второй половине беременности, проявляющейся в виде нефропатии и даже преэклампсии (риск увеличивается в 2,1 раза) и эклампсии. Связь высокого уровня гомоцистеина, возникающего при дефиците фолатов, с **преэклампсией** была подтверждена в исследовании, опубликованном в текущем году и включившем 114 беременных: 30 пациенток с тяжёлой преэклампсией, 24 — с лёгкой формой, а 60 здоровых беременных составили группу контроля²⁹.

[Фолатный дефицит может быть одной из причин генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности, проявляющейся в виде нефропатии, преэклампсии и эклампсии.]

комплексов. Систематический обзор объединил результаты 21 исследования и более 75 000 беременных. Выводы оказались весьма любопытными: приём поливитаминных комплексов достоверно уменьшает число **детей, рождённых с низкой массой тела** (ОР 0,89; 95% ДИ 0,83–0,94), равно как и количество **детей, маловесных для своего гестационного срока** (ОР 0,87; 95% ДИ 0,81–0,94).

Профилактировать
преэклампсию?
Не только фолаты

Акушерские осложнения до сих пор остаются одной из наиболее трудных клинических задач для практикующего врача. Следствием фолатного дефицита считают повреждение и активацию эндотелиальных клеток, что значительно повышает риск **тромбозов**, а микротромбообразование и нарушения микроциркуляции предопределяют в свою очередь такие осложнения, как

Стремительно пополняется копилка сведений о снижении частоты преэклампсии и эклампсии у женщин, придерживающихся полноценной диеты и принимающих **мультикомпонентные добавки** с железом, **фолатами** и йодом. В частности, анализ истории беременности и родов 39 657 индийских женщин³⁰ показал, что разнообразие пищевого рациона снижает частоту эклампсии и преэклампсии на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,51–0,87), однако эти же осложнения беременности встречали на 36% реже у матерей, употреблявших добавки с **железом и фолиевой кислотой** на протяжении минимум 90 дней (ОР 0,64; 95% ДИ 0,47–0,88).

Ещё одно исследование охватило 303 женщин, 157 из которых получали на протяжении беременности добавки с 5-метилтетрагидрофолатом (5-МТГФР), а 146 составили группу контроля, не принимавшую фолаты³¹. Пациентки из первой группы имели значительно меньший риск преэклампсии, чем в контрольной (21,7 и 39,7% соответственно; ОР 0,57; 95% ДИ 0,25–0,69), и отличались по показателю риска раннего начала преэклампсии

(1,9 и 7,5% соответственно, ОР 0,34; 95% ДИ 0,07–0,87). К аналогичным выводам пришли китайские учёные, проследив историю родов 10 041 беременной, которые принимали или не принимали фолаты во время гестации³².

Гомоцистеин —
красный флажок
неблагополучия

К сегодняшнему дню одна из самых авторитетных поисковых систем медицинской информации PubMed накопила 20 897 публикаций, так или иначе касающихся запроса «гомоцистеин». Это вполне объяснимо, поскольку именно **реметилирование гомоцистеина** наряду с поступлением из пищи обеспечивает организм незаменимой аминокислотой — метионином. И, как уже было показано ранее³³, именно фолиевая кислота создаёт ту необходимую базу, без которой все этапы реметилирования гомоцистеина просто невозможны. Метионин же как конечный продукт этих сложных биохимических превращений входит в состав белковых молекул и стимулирует липидный обмен.

Большинство пищевых фолатов, которые в целом составляют витамин В₉, так же как и синтетическая фолиевая кислота, будучи исходно неактивными формами, успешно активируются ферментом 5-МТНФР, превращаясь в 5-метилтетрагидрофолат. И уже от него метильная группа легко отрывается, присоединяясь к гомоцистеину и запуская цикл метилирования. Причём эти биохимические превращения проходят с обязательным присутствием другого витамина — В₁₂.

Излишки гомоцистеина при поддержке витамина В₆ частично метаболизируются до цистеина и выводятся с мочой из организма. Таким образом, если рассматривать нормальные и благоприятные условия для развития этого каскада превращений, можно быть уверенными, что **избытка гомоцистеина** в организме быть попросту не может.

Однако такие идеальные условия в реалиях нашей жизни встречаются всё реже. Недостаток 5-МТНФ, возникающий, например, в связи с дефектом гена,





[У матерей, принимавших при гестации 5000 мкг/сут и больше фолиевой кислоты, показатели психомоторного развития детей оказались значимо ниже, чем у детей, чьи матери принимали рекомендованную FIGO дозировку фолиевой кислоты в 400 мкг.]

кодирующего связанный с ним фермент, при дефиците фолатов признают одной из причин гипергомоцистеинемии и её последствий³⁴.

При **гомозиготной** форме носительства дефектного гена (5–15% европейцев) активность фермента сведена на нет — в организме усваивается не более 15–20% поступившего объёма фолиевой кислоты; при **гетерозиготном** носительстве (40–45% европейцев) этот показатель несколько выше — 40–60%³⁵. Альтернативное решение предоставляют препараты с метафолином (L-метилфолатом), действующие «в обход» мутировавших генов фолатно-

го цикла и за счёт этого даже у пациентов с мутациями *MHTFR* позволяющие обеспечить организм активной формой фолиевой кислоты.

Метафолин уникален тем, что оказывается одинаково действенным независимо от того, какие «карты сдала» наследственность конкретной женщине*. Тем не менее это не исключает необходимости насыщать клетки организма заранее, как советует FIGO, во время прегравидарной подготовки, минимум за месяц до предполагаемого зачатия. А лучше сделать приём фолатов регулярным, даже если женщина не планирует в ближайшем будущем реали-

зовывать свои репродуктивные планы, поскольку благотворные, в том числе профилактические эффекты фолатов сказываются на всех аспектах функционирования клеток и, если смотреть шире, органов и систем**.

Аминокислота: опасный избыток

В настоящее время внимание специалистов привлекает уже не столько сам факт связи уровня гомоцистеина и преэклампсии, сколько возможность использования сыровоточных биомаркеров **для прогноза развития** неблагоприятного сценария беременности и своевременного вмешательства. Именно эту цель преследовали авторы исследования, опубликованного в июле 2015 года³⁶: было обнаружено увеличение уровня гомоцистеина и асимметричного диметиларгинина (АДМА) примерно **за месяц до** возникновения преэклампсии. При этом в группе, где осложнений не выявили, эти показатели оказались стабильными.

Таким образом, как утверждают исследователи, превышение уровня АДМА примерно на 80 нмоль и гомоцистеина на 1 мкмоль в сравнении с показателями, полученными в предыдущем месяце, имеет важное прогностическое значение. Кстати, в рамках этой же научной работы была обнаружена связь преэклампсии и низкого уровня **непосредственно фолиевой кислоты**.

Изменение уровня гомоцистеина также ассоциировано с риском преждевременных родов, повышая его в 2,2 раза³⁵. Китайские учёные провели когортное исследование 10 179 беременных³⁷, выяснив, что применение препаратов фолиевой кислоты на протяжении минимум 12 нед снижало **риск преждевременных родов** (ОР 0,67; 95% ДИ 0,55–0,83).

Сходные данные исследователи получили и в отношении ранних (ОР 0,50; 95% ДИ 0,36–0,69) и сверхранних преждевременных родов (ОР 0,42; 95% ДИ 0,29–0,63).

* Препарат «Фемибийон» содержит 200 мкг фолиевой кислоты и 208 мкг L-метилфолата.

** См. статью С.В. Хлыбовой, И.Д. Ипастовой «Король пакостей» на с. 101.

Молочные железы. Контроль над ситуацией

Многоликая гипергомоцистеинемия, помимо прочего, ещё и один из факторов риска **онкологических заболеваний**³⁸. Так, в 2014 году был опубликован результат метаанализа, проведённого китайскими специалистами на основании 16 проспективных и 26 исследований случай-контроль³⁹ и фактически ответившего на вопрос, есть ли связь между уровнем потребления женщинами фолиевой кислоты и риском рака молочной железы.

Оказалось, что регулярное поступление с пищей фолиевой кислоты в дозе от 153 до 400 мкг действительно снижает вероятность рака груди, а бóльшие дозы (400 мкг и выше) для достижения аналогичного эффекта потребовались женщинам, употребляющим алкоголь. Прирост потребления фолатов на 100 мкг/сут уменьшил риск рака молочной железы на 9% по сравнению с вероятностью этого онкологического заболевания при потреблении менее 135 мкг/день.

Балансир репродуктивного здоровья

Влияние фолатов на **репродуктивную систему** вне гравидарного периода можно проследить на примере исследования, которое было выполнено датскими специалистами также в 2015 году⁴⁰, изучившими характеристики менструального цикла 5386 женщин.

Выяснилось, что употребление добавок, содержащих фолаты, нормализует **продолжительность менструального цикла**, создавая предпосылки для максимально полной реализации репродуктивной функции.

Мужское здоровье

При дефиците фолатов в группе риска оказываются не только женщины. У **бесплодных мужчин** с диагностированной необструктивной азооспермией также выявили полиморфизм генов, кодирующих ферменты фолатного цикла, в частности *MTHFR*⁴¹.

Недавно опубликованное сообщение исследователей из Нью-Джерси (США) ещё раз показало, как влияет оксидативный стресс на процессы сперматогенеза, в связи с чем было высказано предположение об эффективности антиоксидантов (например, карнитина, витамина Е, цинка, фолиевой кислоты и др.) **для улучшения качества спермы**⁴²

и о почти 4-кратном увеличении показателя фертильности⁴³ на фоне приёма витаминных комплексов, в состав которых входят фолиевая кислота, витамин Е и другие витамины и минеральные компоненты, обладающие доказанной антиоксидантной активностью.

Сколько нужно фолатов?

После того, как в 1983 году появились публикации, чётко доказывающие связь дефицита витаминов (особенно фолиевой кислоты) и риска ДНТ^{44,45}, внимание исследователей было сконцентрировано на **поиске оптимальной дозы**, обеспечивающей профилактику пороков развития плода. Почти 30 лет изучения этого вопроса показали и разницу во мнениях, и неоднозначность трактовок понятия «достаточное поступление фолатов».

Так, в 2015 году **эксперты FIGO**¹ рекомендовали всем женщинам детородного возраста принимать 400 мкг фолиевой кислоты, начиная профилактику ещё на преконцепционном этапе, и обязательно продолжать приём в течение I триместра беременности. В этом же документе оговорено, что максимальная суточная доза синтетической фолиевой кислоты не должна превышать 1000 мкг и лишь в случае высокого риска ДНТ (группы риска чётко определены) допустимо её увеличение до 4000 мкг/сут.

В **приказе №572н** Минздрава РФ указано на необходимость ежедневного приёма 400 мкг фолиевой кислоты, правда с оговоркой фолатной дотации на протяжении I триместра беременности⁴⁶, что, очевидно, требует коррекции, поскольку, как постулируют рекомендации FIGO¹, препараты, содержащие фолиевую кислоту, женщине следует принимать как минимум за 1 мес **до** планируемого зачатия и продолжать весь I триместр.

Не стоит забывать и о принципе **разумной достаточности**: в случае с дозировкой фолатов легкомысленность может привести к неоптимальным последствиям. В Испании было реализовано многоцентровое проспективное когортное исследование⁴⁷, где проанализировали особенности нервно-психического развития 2213 детей, матери которых во время беременности принимали фолаты в различных дозах. Около 57% женщин употребляли фолиевую кислоту в дозировке менее 400 мкг/сут, 25% участниц исследования придерживались дозы выше 1000 мкг/сут, а примерно 3% — **5000 мкг/сут и более**. Именно в последней группе показатели **психомоторного развития** детей, оценённые по шкале развития младенцев Бейли (Bayley scales of infant development), оказались значимо **ниже**, чем у детей, чьи матери тщательно соблюдали рекомендованную FIGO дозировку фолиевой кислоты в 400 мкг.

[Официальная статистика демонстрирует, что ситуация критическая: в мире ежегодно у 2,5–3% новорождённых диагностируют различные пороки развития; в России этот показатель в 2013 году достиг 14% (при общей заболеваемости детей ВПР в возрасте 0–14 лет 1157,7 на 100 тыс.).]

Рекомендации Экспертной группы FIGO 2015 года

1. Всем женщинам, планирующим беременность, с целью профилактики неблагоприятных последствий фолатной недостаточности следует рекомендовать приём **400 мкг/сут синтетической фолиевой кислоты** начиная с **30-дневного** периода, предшествующего зачатию, и вплоть до окончания I триместра.

2. Чрезвычайно важна **просветительская деятельность врачей**. Необходимо сообщать женщинам репродуктивного возраста о пользе регулярного приёма фолиевой кислоты, особенно при планировании беременности в ближайшее время и при отсутствии надёжной контрацепции. Следует использовать **любое** обращение женщины к медицинским работникам (профилактические осмотры, консультации по планированию беременности, контрацепции, профилактике онкологических заболеваний и т.д.), чтобы донести до неё информацию о важности фолатов для организма человека в целом и для женщин, готовящихся к гестации или уже беременных.

3. Крайне желательно, чтобы работники системы здравоохранения **сообщали пациенткам сведения**, касающиеся фолатной профилактики.

- Препараты, содержащие фолиевую кислоту в рекомендуемых дозах, можно получать на протяжении многих лет без риска каких-либо побочных эффектов, в том числе в странах с обязательным обогащением витаминами пищевых продуктов (поддерживающих программы фортификации).
- Необходимым условием безопасного регулярного приёма фолатов служит контроль их дозировок. Максимальная суточная доза синтетической фолиевой кислоты не должна превышать **1000 мкг/сут** (при отсутствии высокого риска ДНТ; см. пп. 4–5).

4. Для формирования **групп риска по развитию ДНТ** необходимо учитывать следующие факторы.

- ДНТ при предыдущей беременности.
- ДНТ у партнёра.
- ДНТ у близких родственников (первая степень родства).
- Сахарный диабет до беременности.
- Лечение эпилепсии вальпроевой кислотой или карбамазепином.
- Ожирение (ИМТ более 35 кг/м²).
- Приём антагонистов фолиевой кислоты (метотрексат, сульфаниламиды и др.).
- Синдром мальабсорбции (включая хирургическое лечение ожирения).

5. В случае высокого риска ДНТ (см. п. 4) могут быть рекомендованы **высокие дозы** фолиевой кислоты — **4000–5000 мкг/сут** как минимум — в течение 30 дней до зачатия и на протяжении всего I триместра гестации.

Управляй управляемым!

Именно **первичную** профилактику — на прегравидарном этапе — следует признать эффективным способом защиты здоровья будущих поколений. Официальная статистика демонстрирует, что ситуация критическая: в мире ежегодно у 2,5–3% новорождённых диагностируют различные пороки развития^{48,49}; в России этот показатель в 2013 году достиг 14% (при общей заболеваемости детей ВПР в возрасте 0–14 лет 1157,7 на 100 тыс.)⁵⁰. Именно эти врождённые нарушения называют ведущими в структуре причин младенческой смертности (35–40%)⁵¹.

Однако, как показывают практика и научные открытия последних лет, **ситуацией можно управлять**.

Для этого мировые эксперты предлагают вполне практичное и действенное решение. Так, опубликованные в 2015 году рекомендации одной из наиболее авторитетных организаций — FIGO¹ — очень чётко постулируют свою позицию: всем женщинам детородного возраста следует принимать **400 мкг фолиевой кислоты** не позднее чем за 30 дней до зачатия и продолжать приём в течение всего I триместра беременности.

Несоблюдение этих довольно несложных рекомендаций уже сегодня «аукается» мировому сообществу ежегодной потерей не менее 270 тыс. новорождённых и инвалидизацией ещё 3,2 млн детей⁵².



Адекватное дородовое ведение беременных **потенциально** способно решить сразу несколько возможных в будущем проблем, связанных с необходимостью прерывать гестацию, выхаживать ребёнка с тяжёлой инвалидностью или корректировать отклонения анатомического и психоневрологического развития. Доказывать необходимость дополнительного приёма фолиевой кислоты в контексте деторождения больше не нужно. Более того, сегодня всё чаще можно слышать аргументы в пользу приёма мультивитаминных комплексов, однако не всех, а лишь доказавших свои профилактические возможности.

Тем не менее все их доказанные эффекты так и останутся на бумаге, если приём микронутриентов в **прегравидарный период** будет по-прежнему начинать только одна из 10 российских женщин, планирующих зачатие.

Совершенно не случайно рекомендации FIGO вторым пунктом из пяти содержат указание на беспрецедентную важность **просветительской деятельности врачей** — получать столь важную информацию беременной больше не от кого, и это мировая ситуация. Именно поэтому российский акушер-гинеколог должен в первую очередь сам чётко представлять, зачем женщине и её плоду нужна фолиевая кислота ещё до установления факта беременности. Это позволит быть обоснованно убедительным в беседе с пациенткой. К счастью, знания об эффектах этого уникального соединения уже давно не ограничиваются только профилактикой ДНТ, хотя даже один этот аргумент очень весомый. **SP**

Библиографию см. на с. 162–167.



femibion®

Забота о женском здоровье

NATLACARE

DR. REDDY'S

Фемибион®-
уникальный
Метафолин®-
содержащий
комплекс!

www.femibion.ru

Реклама



С 13-ой недели до конца
периода лактации

С момента планирования беременности и до 12-ой недели

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

СГР № RU.77.99.11.003.E.002915.02.15 от 10.02.2015 г.
СГР № RU.77.99.11.003.E.002923.02.15 от 10.02.2015 г.



ТИПИЧНЫЕ СИТУАЦИИ: ТИПОВЫЕ РЕШЕНИЯ

Клинические примеры использования неконтрацептивных возможностей КОК женщинами юного и молодого возраста



Авторы: Ирина Геннадьевна Шестакова, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН; Татьяна Сергеевна Рябинкина, StatusPraesens (Москва)

Эндокринная гинекология — классический камень преткновения для многих практикующих врачей, поскольку необходимость учитывать сразу множество входящих условий, в том числе соматическую и чисто эндокринную отягощённость, далеко не всегда уместается в узкие рамки отпущенных для приёма 20 мин (максимум!) на каждую пациентку. Именно по этой причине врачу-практику часто приходится руководствоваться стандартными рецептами в типовых клинических ситуациях.

Именно таким решениям, которые могли бы стать типовыми, и посвящена настоящая публикация. В центре внимания — три вполне типичные клинические ситуации (из личной практики проф. И.Г. Шестаковой), непосредственно касающиеся молодых девушек и женщин: юная стрессированная студентка с нарушениями менструального цикла и акне, столь же юная пациентка, страдающая ПМС, и молодая женщина с избыточной массой тела.

При подготовке настоящей публикации редакция SP организовала небольшой анонимный соцопрос в сети LiveJournal. Девушек спрашивали о первых визитах к гинекологам и об их отношении к этим специалистам. Большин-

ство ответов описывают довольно печальную картину.

✎ < Мне кажется, любая девушка, побывавшая в бесплатной женской консультации, будет откладывать приём к гинекологу как можно дол-

ше, потому что 90% этих визитов крайне неприятны. >

 < Врач спрашивал о половой жизни и методах контрацепции, но сам не распространялся на эту тему. О чём врачи говорят много, так это о том, что нужно рожать как можно скорее. >

 < Меня водили в детском возрасте, не помню почему. Было очень больно и страшно, кажется, меня держали за ноги. После этого долго боялась гинекологов. В осмысленном возрасте пошла из-за болезненных месячных. О контрацепции врач со мной не говорил. >

 < Нет никакого доверия к врачу, как лечили всё на свете комбинацией из трихопола и нистатина, так и всё, нет других лекарств в мире... >

 < Была у гинеколога единственным раз на диспансеризации перед выпуском из школы, т.е. лет в 15. Никаких разговоров о контрацепции не было, и вообще минуты 3 всё заняло. >

 < Эндокринолог в ультимативном порядке потребовал заключение гинеколога по моему состоянию. Без этого не пошла бы, пока что-то не заболело бы. ...Всегда боюсь, что найдут что-то такое, несовместимое с жизнью или неоперабельное. Страшно боюсь. Меньше знаешь — крепче спишь. >

Если переходить от конкретики к обобщению, то российские девушки действительно не любят ходить к гинекологам. С одной стороны, они не видят в этом большого смысла — в рамках общеевропейской тенденции они склонны отодвигать возраст запланированного деторождения; в начале взрослой жизни для них гораздо важнее образование и карьера. С другой стороны, «хождение по врачам» они воспринимают как тягостное обязательство, которого любыми путями стремятся избежать. Большинству из них проще терпеть неприятные симптомы, связанные с менструальным циклом, чем получить консультацию специалиста.

Всё это накладывается на всеобщую неинформированность — например, чрезвычайно живучи мифы о менструации. Так, до сих пор многие девушки уверены в том, что боли в менструальные дни и проявления предменструаль-

ного синдрома — норма, которую нужно просто перетерпеть, и это никак не повод для обращения к врачу.

К тому же нередко юные и молодые пациентки опасаются узнать что-либо тревожное о своём здоровье, неправильно понять врача, получить рекомендации по постоянному приёму тех или иных средств (пугающих «гормонов» в первую очередь), бояться и неделикатного отношения к своим проблемам. Переломить ситуацию может только их собственный позитивный опыт визита к гинекологу, а значит, личный профессионализм каждого из наших читателей. О типичных случаях из клинической практики, когда назначение комбинированной гормональной контрацепции полностью себя оправдывает, и пойдёт речь ниже.

Клинический пример №1.

«Белка в колесе»

 Пациентка 22 лет, студентка. Обратилась с жалобами на нерегулярные (цикл 20—45 дней) и обильные менструации с начала учебного года, повышенную жирность кожи лица, появление угревой сыпи на лбу (раньше кожа всегда была идеальной).

[Российские девушки не любят ходить к гинекологам: с одной стороны, они не видят в этом большого смысла, с другой — «хождение по врачам» они воспринимают как тягостное обязательство, которого любыми путями стремятся избежать.]

Месяц назад она устроилась работать официанткой в студенческом кафе, в настоящее время испытывает трудности с учёбой, поскольку времени на подготовку к занятиям не хватает. Кроме того, заметила, что в последнее время её настроение «круто меняется» накануне менструации — за 1—2 нед до начала цикла она становится болезненно раздражительной и забывчивой. Она очень боится нежеланной беременности,

так как её близкая подруга недавно сделала аборт.

Анамнез. Менархе в 13 лет, менструальный цикл в течение первого года после менархе 21—35 дней, менструации иногда обильные, периодически с болью в первый день, но чаще умеренные, без боли. Семейный анамнез без особенностей. Перенесённые заболевания: ветряная оспа и ангина. Половая жизнь с 21 года, партнёр постоянный, контрацепция — календарный метод или прерванный половой акт, иногда презерватив.

Осмотр. Рост 168 см, масса тела 49 кг. Пациентка выглядит уставшей, на лбу единичные акне.

В описанной ситуации важно определить природу нарушений менструального цикла. Общеклиническое (общий анализ крови, рентгенография грудной клетки) и гинекологическое обследование, включая УЗИ малого таза, не выявило у этой пациентки каких-либо отклонений.

Ей был поставлен **диагноз**: «Дисфункция яичников на фоне хронического стресса. Предменструальный синдром. Угревая болезнь (лёгкая форма)».

Конечно же, пациентке необходима надёжная контрацепция с лечебными свойствами. Именно поэтому был выбран комбинированный гормональный препарат с доказанными преимуществами при ПМС и угревой болезни (одновременно естественным образом нивелирующий

нерегулярность цикла) — «Димиа». Низкая доза этинилэстрадиола (20 мкг) в сочетании с дроспиреноном и режим «24+4» сделают менструальные циклы этой пациентки предсказуемыми, улучшат кожу лица и избавят от прочей нежелательной симптоматики.

При акне срок, когда можно оценить эффект терапии, — 3 мес, именно тогда имеет смысл назначить повторную консультацию.



Нарушения менструального цикла — не норма!

Менструальный цикл — многоступенчатый и сложный физиологический процесс, который зависит от **координированной** активности множества регуляторов: нейрогормонов, гонадотропинов, стероидов, факторов роста, простагландинов и множества биологически активных веществ. Варианты нормы при этом могут быть довольно размытыми и индивидуальными. После менархе чаще всего менструации нерегулярны, поскольку созревание гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси требует времени, иногда нескольких лет¹.

Обычно нарушения менструальной функции делят на две условные группы: **1)** нарушение регулярности и длительности менструаций (олиго- и аменорея, аномальные маточные кровотечения);

2) различные патологические изменения самой менструации (дисменорея, обильные менструальные кровотечения) и связанные с менструацией состояния (ПМС, мигрень)².

Нужно сказать, что в возрасте 18–25 лет более чем для половины девушек (56%) **характерны** проявления предменструального синдрома (ПМС)³. Чаще всего он проявляется трудностями с концентрацией внимания (65%), снижением социальной активности и нарушениями сна (64%), переменчивостью настроения (58%) и головной болью (56%).

Увы, очень часто молодые женщины стараются справляться с нарушениями цикла и проявлениями ПМС своими силами, народными средствами или доступными анальгетиками, и **лишь 4% обращаются к акушеру-гинекологу** по поводу боли³.

Существует два варианта этиологии расстройств менструального цикла. **В первом случае** они выступают симптомами других патологических состояний, например гипотиреоза, СПКЯ, ожирения, **во втором** — нарушения преходящие (дисфункция яичников), зависят от возраста, а также от сопутствующих заболеваний, физических и психоэмоциональных перегрузок².

Кстати, **стрессовые перегрузки** могут оказаться настолько выраженными, что нарушают нормальное функционирование всей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси в целом. Отсюда вегетативно-обменная дисрегуляция и увеличение ИМТ «на глазах» до 30 кг/м² и более, олигоменорея, дисменорея, бесплодие⁴. Между прочим, это довольно распространённый сценарий, реализующийся после патологического завершения беременности, хотя и в прочих случаях расшатывание центральной регуляции цикла происходит сходным образом*.

По сути, гинеколог — это женский терапевт, а значит, следовательно от медицины. Соответственно, **дифференциальная диагностика** при расстройствах менструального цикла требует от практикующего врача большого внимания и комплексного подхода. В числе потенциально возможных причин расстройства — нервная анорексия или булимия, гиперпролактинемия, недавно перенесённый или хронический стресс, а также первичная недостаточность (преждевременное истощение) яичников.

Нарушения менструального цикла сами по себе также могут быть симптомами, например, ожирения, гипотиреоза или синдрома поликистозных яичников, эндометриоза, гормонпродуцирующих опухолей (гипофиза, яичников, надпочечников), экстрагенитальных болезней. В тех случаях, когда причину дисфункции яичников или дисменореи установить не удаётся, их следует рассматривать в качестве основного заболевания.

Учитывая все вероятные причины нарушения менструального цикла у конкретной пациентки, врачу нужно выявить именно то, что лежит в корне менструальных «сбоев». В первую очередь имеет смысл оценить параметры менструального цикла с позиций нормы и **определить вид расстройства**. Далее следует исключить или подтвердить **органические причины** жалоб пациентки. И затем наступает очередь **детального уточнения** характера патологического состояния (ановуляция, овуляторные циклы или недостаточность лютеиновой фазы). Лишь после этого возможно назначение терапии.

Обследование пациенток с нарушениями менструального цикла также должно включать несколько обязательных пунктов.

- Определение роста и массы тела: низкий рост — маркер дисгенезии гонад, а по ИМТ определяют дефицит или избыток массы тела.
- Измерение АД и подсчёт пульса: у избыточно тренирующихся пациенток возможны брадикардия и артериальная гипотензия (о чём пациентка может и не догадываться).
- Выявление гирсутизма, акне, стрий, акантоза, витилиго (маркеры эндокринопатий, преждевременной недостаточности яичников).
- Осмотр полости рта, мест проекции слюнных желёз: у внешне «нормальных» пациенток с нарушениями пищевого поведения бывают дефекты зубной эмали, гипертрофия слюнных желёз.

* Симоновская Х.Ю., Маклецова С.А. Переосмысление показаний к назначению эстроген-гестагенных препаратов // StatusPraesens, 2014. №6 [23]. С. 49–58.

Осторожный выбор

Исключив экстрагенитальные заболевания, вести которые надлежит в сотрудничестве с **профильным специалистом**, гинеколог становится перед выбором варианта патогенетически обоснованного лечения нарушений менструального цикла. И здесь имеет смысл учитывать не только сопутствующие симптомы и заболевания, но также жизненные обстоятельства и ближайшие цели пациентки.

Один из важнейших вопросов, который следует задать женщине: планирует ли она **беременность** в ближайшее время? Если ответ отрицательный, как в приведённом клиническом примере, функциональные расстройства можно корректировать с помощью комбинированной гормональной терапии. Важным преимуществом выбранного средства (20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона в составе препарата «Димиа») можно считать схему «24+4», обеспечивающую хорошую регуляцию менструального цикла и кровопотери. К тому же доказательная база по конкретному препарату позволяет рассчитывать на высокую эффективность в коррекции выявленных нарушений.

[Клиницисты рассматривают два варианта этиологии расстройств менструального цикла: в первом случае это симптомы других патологических состояний, во втором — преходящие нарушения, которые зависят от возраста, физических и эмоциональных перегрузок.]

По данным зарубежных коллег, продолжительность и интенсивность **кровотечения отмены** достоверно ниже при приёме дроспиренонсодержащих КОК в режиме «24+4» по сравнению с режимом «21/7»⁵, хотя степень положительного влияния на прочую симптоматику ПМС в период отмены, а также проявлений гиперандрогенизма у этих двух схем вполне сопоставима^{6,7}. Кроме того, дополнительным бонусом, по данным опросников, выступает улучшение качества **сексуальной жизни** пациенток с диспареунией, принимающих препарат по схеме «24+4»⁸.

Достоверных различий в частоте, продолжительности и интенсивности **межменструальных** кровяных выделений в первые два-три цикла использования дроспиренонсодержащих КОК в режимах «24+4» и «21/7» не выявили. И хотя женщина может уже с первого цикла отмечать **улучшение качества жизни** в связи с нивелированием симптомов ПМС, такое лечение рассчитано на долгосрочную перспективу, поэтому контрольный визит пациентке следует назначить через 3 мес^{5,6,9–12}, и это совпадает со временем, когда имеет смысл оценивать динамику проявлений **акне**, как правило, положительную при приёме дроспиренонсодержащих КОК (антиандрогенное свойство)¹³.

Клинический пример №2.

Эмоциональные кризы

Анамнез. Пациентка 17 лет, заканчивает школу, готовится поступать в вуз. Направлена к гинекологу психиатром. На приём к **психиатру** её привела мама, обеспокоенная «странными симптомами, которые возникают только время от времени и повторяются».

Жалобы. В течение последних 6 мес девушка и её близкие заметили, что в определённые дни она становится неузнаваемой: часто срывается, раздражается, плачет, не может сосредоточиться, бывает чрезмерно грубой и даже агрессивной. Сама пациентка чётко связывает эти неприятности с приближением менструации. Она знает, что, как только начнётся новый менструальный цикл, она вновь «станет нормальной», но через 2–3 нед симптомы появятся вновь. Особенно её огорчает, что переменчивое настроение портит её первые серьёзные романтические отношения с одноклассником... Девушка начала половую жизнь 3 мес назад, использует барьерную контрацепцию.

Анамнез. Менархе в 12 лет, менструальный цикл всегда регулярный (по 28–30 дней), менструации по 5 дней, умеренные, без боли. Семейный анамнез без особенностей. Перенесённые заболевания: аппендэктомия в 6 лет, грипп, тонзиллэктомия в 8 лет.

[Предменструальный синдром характерен только для женщин, готовых к зачатию, — с регулярным менструальным циклом, нормально функционирующими яичниками и сохранённой овуляцией.]

Осмотр. Рост 162 см, масса тела 54 кг. Кожа чистая.

Диагноз у этой пациентки очевиден — «Предменструальный синдром».

Следует помнить, что этот синдром совсем не обязательно сопровождается отклонениями в физиологических концентрациях гормонов, поскольку представляет собой индивидуальную реакцию организма на гормональные изменения при овуляторном менструальном цикле. Здесь важно исключить предменструальное дисфорическое расстройство — и в описанном клиническом примере оно было исключено психиатром.

С учётом необходимости надёжной контрацепции назначен ультранизкодозированный комбинированный контрацептив с 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола по схеме «24+4». Как известно, ПМС — болезнь **овулирующих** женщин, поэтому любой КОК, устранив овуляцию, теоретически должен излечивать от проявлений этого синдрома. Однако дополнительными преимуществами дроспиренон-содержащего препарата выступают антиандрогенные и антиминералокортикоидные свойства, позволяющие купировать характерные для ПМС агрессию и вспыльчивость.

Уже в первый месяц приёма препарата пациентка отметила улучшение: симптомы ПМС стали намного слабее. Самые стойкие изменения настроения полностью исчезли с 3-го месяца терапии.

ПМС: «ворчание» разочарованной матки*

Частота ПМС в популяции во многом зависит от того, что считать его симптомами — а их на сегодняшний день известно более двухсот. Наиболее распространёнными считают раздражимость, напряжённость и дисфорию^{14,15}.

До 80% женщин накануне нового цикла и в первые его дни отмечают негативные колебания своего самочувствия, причём эти проявления бывают разной степени выраженности, что вполне согласуется с определением ПМС как индивидуальной реакции на нормальные нейроэндокринные и гормональные изменения^{**}. Безусловно, результатом такой реакции становится **снижение качества жизни** пациентки. Так, практически каждая четвёртая женщина репродуктивного возраста (до 26%) страдает действительно ПМС, тогда как предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) — наиболее тяжёлую форму ПМС, которая входит, кстати, в классификацию **психолого-психиатрических заболеваний DSM-IV** (психиатрический аналог МКБ-10), — наблюдают у 3–8%¹⁶. С возрастом частота ПМС повышается: если от 19 до 29 лет соответствующие жалобы предъявляют только 20% женщин, то уже к 40–47 годам — более чем половина (55%)¹⁷.

Парадокс, но ПМС характерен только для женщин, **готовых к зачатию**, — с регулярным менструальным циклом, нормально функционирующими яичниками и сохранённой овуляцией¹⁸. Связано это с тем, что на циклические колебания гормонов ЦНС отвечает чрезвычайно чутко; столь же высокую чувствительность к таким колебаниям демонстрирует ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)¹⁶.

Роль самого прогестерона в генезе ПМС исключена, при этом одним из возможных триггеров **нейропсихической** составляющей выступает дефицит его прямого производного — аллопрегнанолон. При нарушении метаболизма прогестерона в ткани ЦНС вместо аллопрегнанолон, обладающего естественным седативным действием, вырабатывается прегнанолон, результатом чего становятся тревога, беспокойство и раздражительность¹⁹. Не меньшая роль в патогенезе синдрома принадлежит и уже упоминавшейся **РААС**: на фоне дисбаланса стероидных метаболитов, а также половых стероидов (глюко-, минералокортикоидов) возникают задержка жидкости в организме и, как следствие, отёки, нагрубание молочных желёз, головная боль и прочая соматическая симптоматика².

Что касается молодых пациенток, подростков, как в вышеприведённом клиническом примере, то на нейропсихическую симптоматику ПМС, очевидно, накладываются воз-

* Автор этой меткой метафоры — проф. Марина Борисовна Хамошина (Москва).

** Кузнецова И.В. Предменструальные расстройства — возможности комбинированных средств с дроспиреноном // StatusPraesens, 2014. №2 (19). С. 86–92.

растные особенности психики. Так, молодёжи этого возраста свойственны недоверие к авторитету взрослых, неуверенность в завтрашнем дне, отсутствие определённости в собственном социальном и материальном благополучии, повышенная эмоциональность и неадекватная самооценка*. На всё это наслаивается физиологический подростковый гиперандрогенизм с повышенной чувствительностью андрогензависимых рецепторов дермы и сальных желёз к тестостерону²⁰.

Учитывая, что андрогены воздействуют ещё и напрямую на ЦНС, можно понять, почему у юных женщин оказываются скомпрометированы как нейроэндокринная функция, так и поведенческие и эмоциональные процессы. Закономерным результатом становятся эмоциональные расстройства: депрессия различной тяжести, эмоциональная неустойчивость, повышенный уровень тревожности и агрессии²¹.

Что роится для юношества?

Обеспечить патогенетическую коррекцию ПМС возможно с помощью комбинированного гормонального препарата, прогестагенный компонент которого имеет большее сродство к рецепторам прогестерона, чем сам прогестерон, а значит, с успехом может замещать его физиологические эффекты и эффекты его метаболитов (в первую очередь аллопрегнанолонa) в нервной ткани. Именно так «работает» **дроспиренон**; кроме прочего, он обладает антиандрогенными свойствами, помогающими результативно купировать как нейропсихическую, так и соматическую (акне) симптоматику при ПМС.

Режим «24+4» для юных девушек действительно удобен: во-первых, это позволяет надёжнее блокировать колебания половых гормонов во время менструального цикла — сглаживаются эндогенные эстрадиоловые пики, патогенетическая основа ПМС**. Во-вторых, за счёт **отсутствия** периода, когда девушка не получает препарат вовсе (четыре безгормональные таблетки — это плацебо, которые она всё равно должна принимать), у паци-



© Raki11 / iStockphoto.com

[Учитывая, что андрогены воздействуют на ЦНС, можно понять, почему у юных женщин оказываются скомпрометированы как нейроэндокринная функция, так и поведенческие и эмоциональные процессы.]

ентки вырабатывается привычка, и это её дисциплинирует.

Дополнительное удобство: за счёт структурной близости к спиронолактону и антиминералокортикоидных свойств дроспиренон снижает альдостерон-рениновое соотношение, проявляя лёгкое

мочегонное и антигипертензивное действие^{22,23}. Это основа позитивного влияния дроспиренона на РААС, уменьшающего задержку жидкости.

Не менее востребованы **антиандрогенный эффект** дроспиренона^{22–24} и его способность уравнивать пси-

* Хамошина М.Б., Пустотина О.А., Руднева О.Д. Репродуктивное здоровье подростков и молодёжи: демографический потенциал России // StatusPraesens, 2013. — №2 (13). — С. 72–78.

** Унанян А.Л. Комбинированные гормональные контрацептивы при эндометриозе: на пике дискуссии // StatusPraesens, 2015. №3 (26). С. 31–36.

хоэмоциональный статус. Однозначно механизм этого процесса до сих пор не изучен, однако существуют достоверные результаты крупных исследований, подтверждающих способность КОК с дроспиреноном улучшать общий балл настроения и вызывать прилив жизненных сил у пациенток^{25–28}.

Соответственно, в описанном клиническом примере вполне рациональным и патогенетически оправданным выбором выступает назначение пациентке именно КОК с дроспиреноном в режиме «24+4» (например, «Димиа»). Препарат практически полностью исключает симптоматику тяжёлых ПМС и ПМДР уже через 3–4 цикла приёма препарата^{29,30} и, что важно, повышает социальную активность пациенток²⁷.

Клинический пример №3. От стресса — к сладкому

История. Пациентка 28 лет. **Жалобы:** за 10–14 дней до начала менструации чувствует себя очень плохо — становится вспыльчивой, раздражительной, «заедает стресс» сладким.

Анамнез. Менархе в 14 лет, менструальный цикл длится 30–33 дня, менструации по 3–4 дня, умеренные, без боли. Семейный анамнез без особенностей.

Первая беременность 2 года назад завершилась искусственным прерыванием в сроке 20 нед вследствие порока сердца плода, несовместимого с жизнью.

После прерывания беременности развилась депрессия, потребовавшая лечения в стационаре. Прибавка массы тела составила 25 кг. Последовал развод с мужем. Полное обследование в клинике неврозов (включая биохимические анализы крови) отклонений от нормы не выявило. Сейчас постепенно отменяет антидепрессанты, периодически принимает снотворное. Пациентка начала новые романтические отношения, но к беременности пока психологически не готова.

Осмотр. Рост 162 см, масса тела 80 кг. ИМТ 30,5 кг/м².

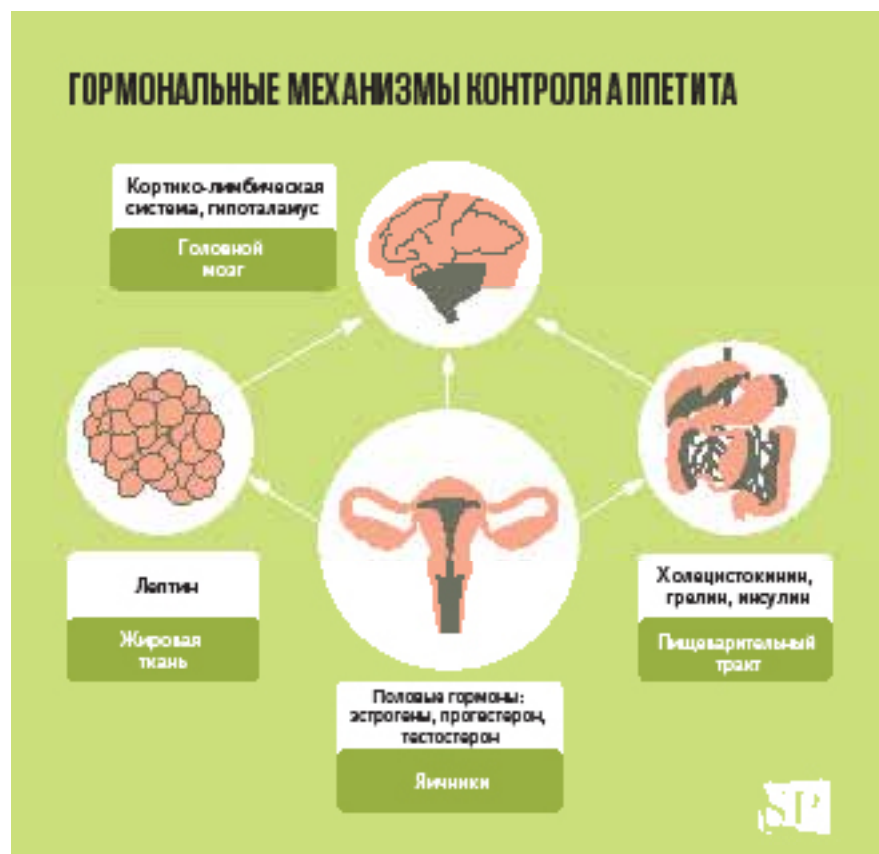
Для этой пациентки оптимальный выбор — тот же микродозированный КОК с доказанным эффектом в лечении ПМС («Димиа»).

Весомый букет

Интересно, что одним из множества симптомов ПМС выступает **изменение пищевого поведения** в предменструальный период — результат гормональных колебаний^{31,32}. Так, доказана связь гиперандрогенизма с **повышенным аппетитом** почти у 13% женщин³³.

Тестостерон стимулирует аппетит через центральные механизмы, а также снижает выработку в слизистой оболочке желудка **холецистокинина** — «нейропептида сытости». Результатом становится **переедание**, а также распределение **жира** по мужскому типу — в области живота. Кроме того, эстрогены и прогестерон также служат важнейшими модуляторами пищевого поведения и энергетического баланса. В период предменструальных колебаний центральный контроль половых стероидов над аппетитом и над расходом энергии ослабевает, а в жировых клетках снижается синтез **лептина**, который в норме угнетает аппетит и стимулирует метаболические процессы (см. инфографику)^{34,35}.

При метаболическом синдроме нарушения менструального цикла возникают в 5–6 раз чаще, нередко хроническая ановуляция, аномальные маточные кровотечения³⁶. В целом высокий ИМТ, соответствующий избыточной массе тела (25–30 кг/м²) и ожирению (от 30 кг/м²), говорит о **системном** эндокринном нарушении, существенно влияющем на половое развитие (если речь



[Учитывая, что андрогены воздействуют на ЦНС, можно понять, почему у юных женщин оказываются скомпromетированы как нейроэндокринная функция, так и поведенческие и эмоциональные процессы.]

о подростках) и в целом на репродуктивную функцию³⁶. У женщин с избыточной массой тела отмечают ряд дополнительных особенностей гормонального фона.

- **Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия.** Метаболиты свободных жирных кислот (диглицириды, церамид, ацил-КоА) повышают внутриклеточный уровень протеинкиназы С, блокирующей биохимические метаморфозы инсулинового рецептора, что способствует инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии³⁸.

- **Снижение концентрации глобулинов, связывающих половые стероиды,** — закономерное следствие гиперинсулинемии³⁹.

- **Повышение фракции свободных андрогенов крови.** Гиперинсулинемия угнетает выработку транспортных белков в печени, а следовательно, повышает активные фракции андрогенов в крови⁴⁰.

В гинекологической эндокринологии описан ряд синдромов, ассоциированных с ожирением. Это СПКЯ, менопаузальный метаболический синдром, нейроэндокринный синдром периода полового созревания. Избыток жировой ткани в женском организме нарушает обмен стероидов: возрастает продукция мужских половых гормонов яичниками и корой надпочечников, что становится причиной сбоя ритма менструаций. Проблему усугубляет и угнетение гипоталамуса, а значит, разбалансировка гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси⁴¹.

Соответственно, прогестин в составе гормонального контрацептива у пациенток с ожирением как минимум не должен увеличивать массу тела и усугублять метаболические нарушения. Кроме того, он не должен препятствовать повышению синтеза глобулинов, связывающих половые стероиды, что обычно происходит под влиянием этинилэстрадиола. Полезными будут **антиандрогенные** свойства.

Интересно, что дроспиренон, подходящий по описанным критериям, **сам по себе** уверенно модулирует пищевое поведение женщины в предменструальный период. У пациенток с булимией приём препарата, содержащего этот гестагенный компонент, вызывает повышение концентрации холецистокинина — «нейропептида сытости», вырабатываемого кишечником, тогда как уровень «белка голода» грелина остаётся прежним⁴². Дополнительное любопытное свойство дроспиренона — он, конкурентно взаимодействуя с минералокортикоидными рецепторами, блокирует **пролиферацию адипоцитов** и дифференцировку незрелых жировых клеток в зрелые. Липолиз при этом остаётся на прежнем уровне⁴³.

Согласно критериям ВОЗ, КОК при ожирении не только не противопоказаны, но и эффективны и безопасны — при правильном выборе препарата. И таким пациенткам наилучшим образом подойдёт микродозированный препарат с оптимальным по своим свойствам прогестагеном.

Трудно представить, что будет с пациенткой из вышеприведённого клинического примера, если именно сейчас она забеременеет. Незапланированная и нежеланная беременность в её физическом и психическом состоянии с высокой вероятностью закончится если не катастрофой и осложнениями, то преждевременно. Микродозированные комбинированные препараты с дроспиреноном доказали свои преимущества при ожирении, поскольку не только обеспечивают надёжную защиту от беременности, но также результативно избавля-

ют от многих симптомов ПМС, оказывают противоотёчный и антиандрогенный эффекты, а также блокируют формирование новых жировых клеток.

Есть и другая сторона

В рамках того же микросоцпропа, упомянутого в начале статьи, редакция SP с радостью отметила и позитивные отзывы о работе врачей, которые мы процитируем с огромным удовольствием.

 < Большинство гинекологов всегда лечили нерегулярные месячные вот как: никак. Типа все эти «начнётся регулярную половую жизнь — пройдёт», «родишь ребёнка — пройдёт», «это просто такое строение матки». Или лечат какие-то другие найденные мелкие заболевания. И только когда мне было лет 25, одна гинеколог (к которой, к слову, я пришла с другой проблемой, оказавшейся не по её части) прописала мне от болезненных месячных комбинированный контрацептив, регулирующий цикл. И всё волшебным образом прошло! Хотя без него боли были — просто ад, иногда до обморока доходило. >

[Избыток жировой ткани в женском организме нарушает обмен стероидов: возрастает продукция мужских половых гормонов, что становится причиной сбоя ритма менструального цикла.]

 < Я с врачом разговаривала о контрацепции. ;) За этим и пришла проконсультироваться. Предварительно, правда, прошерстив интернет — для предметного разговора. Врач, кстати, попалась грамотная, побольше бы таких... >



Эволюция комбинированных гормональных средств идёт по пути снижения дозировки действующих веществ, повышения их селективности и придания препаратам широкого набора **положительных неконтрацептивных свойств**. Это непрерывное развитие происходит у нас на глазах, и постепенно КОК становятся **тонким** инструментом лечения в самых различных клинических ситуациях. Нюансов выясняется всё больше, поэтому рано или поздно каждый врач всё равно приходит к необходимости выработки своих собственных «излюбленных схем».

И в целом это действительно хорошо: позволяет экономить время, работая на высоком профессиональном уровне. Важно только не забывать, почерпнув **новые** сведения о вновь открытых свойствах (например, из журнала SP), вовремя **вносить коррективы** в привычные решения типовых ситуаций. 

Библиографию см. на с. 162—167.

Всероссийский опрос, проведённый ВЦИОМ в декабре 2014 года, показал, что практически половина респондентов (49%) считает наиболее приемлемым возрастом для начала половой жизни 18–19 лет, при этом 17% не видят ничего сверхъестественного в более раннем сексуальном дебюте — 16–17 лет. Ещё более суровой и показательной выглядит статистика абортов в раннем возрасте: так, в 2011 году в России было выполнено 543 искусственных прерывания беременности девочкам до 14 лет и 15 847 — в возрасте 15–17 лет.

Internet Ледокол



© Ильянов Виталий / ИТАР-ТАСС

Что делать? Ответ прост — контрацепция, если девушка не примет идеологию доброго целомудрия. И тут встаёт вопрос о причинах выбора низкоэффективных методов, а также об отказе применять гормональную контрацепцию, безопасную, с активным лечебным потенциалом. Именно поэтому целью нашего интернет-ледокола стал поиск ответа на вопрос, какие новые комбинации,

появившиеся в мире и пока недоступные в России, могут обеспечить высокую приверженность контрацепции и за счёт чего. Особенно женщин, впервые планирующих контрацепцию как таковую. Особое внимание привлекла новая комбинация низкой дозы этинилэстрадиола (20 мкг) и чрезвычайно удачного гестагена — хлормадинона ацетата.

Как обеспечить приверженность контрацепции?

Ответ №1: отсутствие влияния на вес

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20472117>
http://www.rmj.ru/articles_8310.htm

Одна из самых частых причин **отказа** от контрацепции — боязнь прибавки массы тела. Тем не менее **современные** гормональные контрацептивы на массу тела оказывают минимальное влияние и даже могут её снижать. Это доказывают в том числе результаты многоцентрового исследования с участием 1665 женщин, наблюдавшихся на протяжении 21 цикла. При хорошей переносимости недавно появившегося в Европе микродозированного комбинированного препарата, содержащего **20 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата в режиме приёма «24+4»**, колебания **массы тела** составили не более 0,73 кг за всё время испытания (21 цикл приёма препарата).

Кстати, исследований на эту тему множество, есть и российские. Проф. Н.М. Подзолкова и соавт. изучали

Комментарий СР. Казалось бы, всё просто и даже очевидно: есть лекарственный препарат со свойственным ему действием, есть пациентка, ожидающая от этого препарата заявленного эффекта. Назначаем препарат — и все довольны. Однако на практике всё оказывается несколько иначе — о боязни лишних килограммов большинство женщин предпочитает говорить с подругами. В идеале же **проводником достоверной информации** должен быть вдумчивый акушер-гинеколог, причём ещё на этапе подбора контрацептивного препарата пациентке. Общее правило таково: **низкодозированные КОК не повышают массу тела**, в том числе и новая комбинация.

влияние на метаболизм микродозированного (30 мкг) КОК с дроспиреноном (3 мг) и режимом 21/7 у женщин с уже имеющимися отклонениями в массе тела. 6 мес приёма контрацептива даже несколько **снизили** вес: у пациенток с андронидным типом ожирения с 86,1 до 85,1 кг, а у женщин с гиноидным ожирением — с 74,2 до 72,8 кг.

Ответ №2: удобство приёма

Комментарий СР. Лучшие показатели режима «24+4» как новой комбинации, связаны с наиболее эффективным подавлением функции яичников и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Именно ежедневный приём препарата снижает вероятность **ошибок и пропуска** очередной таблетки, дисциплинирует юную пациентку, формирует привычку. При режиме «24+4» девушка принимает препарат каждый день без исключений, а «21/7» требует дисциплины — нужно вспомнить о начале следующей упаковки через 7 беззаботных дней.

Интересно, насколько регулярно люди чистили бы зубы, если бы это нужно было делать 21 день из 28?

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21213475>

В 2011 году в США было проведено проспективное контролируемое когортное исследование с участием 52 218 женщин. Оказалось, что при условии применения КОК в строгом соответствии с рекомендациями эффективность этого метода контрацепции у **молодых женщин** оказалась выше, чем у взрослых (7% незапланированных беременностей против 14% соответственно).

Однако особый интерес исследователей вызвало изучение особенностей режима **укороченного безгормонального интервала**, при котором пациентка без перерыва и риска пропустить приём 24 дня пьёт гормоносодержащие таблетки, а далее 4 «пустышки». В сравнении с режимом «21/7», где реальный индекс Перля (а он существенно отличается от идеального) составил 5,1 (3,7–6,8; ДИ 95%), «24+4» показал достоверно лучший результат — 2,5 (2,1–2,9; ДИ 95%).

Комментарий SP. В судебной практике нашего времени уже есть прецеденты, когда пациентка выиграла у крупной фармацевтической компании компенсацию в размере \$14 млн за инсульт, который перенесла после 2 нед приёма контрацептива. Чему эта ситуация научила мировое врачебное сообщество? В первую очередь **тщательности** в сборе анамнеза и обследовании пациентки перед назначением контрацептивных препаратов. И если к списку гемостазиологически безопасных средств добавляется ещё и хлормадинона ацетат — это нужно только приветствовать!

Ответ №3: безопасность в плане сосудистых катастроф

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15333036>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23102798>

Ещё один из вполне реальных страхов, связанных с гормональными препаратами, — их влияние на тромбогенный потенциал крови и риски сосудистых нарушений. **Гемостазиологическая нейтральность** хлормадинона ацетата известна уже более 10 лет и связана с активацией протеина С. Исследования в этом направлении пока не окончены. Однако уже можно сказать, что **риск тромбозов**, возникающий при беременности, значительно превышает таковой в результате приёма контрацептивов, предохраняющих женщину от нежеланной беременности.

А в 2013 году появилось сообщение о том, что у комбинированных эстроген-гестагенных препаратов обнаружено свойство профилактировать **энготелиальную**

дисфункцию. В исследовании приняли участие 64 женщины, 21 из них применяла негормональные методы контрацепции и составила группу контроля, а 43 использовали комбинированные препараты, содержащие низкую дозу этинилэстрадиола и хлормадинона ацетата или этинилэстрадиол с левоноргестрелом. Показатели АД оказались хорошо контролируемыми у пациенток в обеих группах, а вот поток-опосредованная дилатация брахиальной артерии (а это улучшение кровоснабжения головного мозга) у принимавших препараты с хлормадинона ацетатом оказалась в 3 раза больше, чем у женщин, использующих левоноргестрелсодержащие КОК.

Ответ №4: эффекты, заметные на лице

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22404700>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22235201>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20472117>

Важной для ощущения собственной привлекательности любая девушка и молодая женщина назовёт внешность.

Представленные исследования позволили дать высокую оценку способности комбинированного препарата с этинилэстрадиолом и хлормадинона ацетатом (яркий антиандроген) устранять проявления акне, регулировать жирность кожи. Хлормадинона ацетат избирательно блокирует 5 α -редуктазу I типа и улучшает состояние кожи и волос, но при этом оставляет вне сферы своего влияния 5 α -редуктазу II типа, ответственную за сексуальное влечение.

В одном из исследований приняли участие 60 женщин 18–45 лет, половина из которых (31) отметили восстановление нормальной жирности кожи, значительное уменьшение себореи. В 2010 году масштабное изучение новой комбинации **20 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата** так-

Комментарий SP. Ничто так не убеждает в действенности препарата, как отражение в зеркале. В отношении таких неконтрацептивных эффектов комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, как лечение акне и себореи, пациентка может быстро составить собственное мнение. Причём эффект не замедлит себя ждать, что вполне может сыграть на руку в формировании приверженности девушки этому методу контрацепции.

Так что если у женщины, которая намеревается начать контрацепцию, есть на лице проявления угревой болезни, то КОК с хорошим антиандрогенным влиянием поможет достичь необходимой комплаентности. Кстати, отсутствие у хлормадинона ацетата влияния на либидо — ещё один аргумент в пользу высокой приверженности.

же доказало хороший косметический эффект. 76% женщин с акне и себореей остались им довольны. В 2010 году были опубликованы результаты масштабного (1653 пациентки, 21 459 циклов приёма) изучения новой комбинации — 20 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата. 76% пациенток, страдающих акне и себореей, отмечали хороший косметический эффект. Об отличной переносимости препарата говорили 84,6% пациенток, о хорошей — 80,2% женщин.

Комментарий SP. ВОЗ бьёт тревогу, выпускает информационные бюллетени (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/ru/>) и сравнивает депрессию с настоящей пандемией. При этом мы не привыкли её замечать, хотя, например, давно доказано, что даже лёгкие антидепрессанты способны заметно уменьшать потребность в нитроглицерине у больных с ИБС, что на самом деле почти чудо.

В основе антидепрессивного действия хлормадинона ацетата лежит его способность активировать А-рецепторы γ -аминомасляной кислоты. И если при такой высокой распространённости депрессии КОК может решить вопрос, то этим, безусловно, стоит воспользоваться?

Ответ №5: бодрость и жизнелюбие

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18991472>

Многие женщины репродуктивного возраста отмечают периодически возникающие перепады настроения — от незначительной нервозности и тревожности до депрессии. Ещё в 2008 году группа австралийских учёных опубликовала результат масштабного исследования 50 000 женщин, принимавших комбинированный эстроген-гестагенный препарат с **хлормадинона ацетатом**. Через 4, 6 и 12 циклов лечения (по 28 дней) все участницы отметили улучшение настроения, снижение тревожности и раздражительности.



StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Радзинский В.Е., Добрецова Т.А., Рыжова Т.Е. Биологическая роль менопаузального перехода и терапевтические возможности фитострогенов // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №4 (27). — С. 77–82 • Овсянникова Т.В., Куликов И.А. Контрацепция в период менопаузального перехода // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №4 (27). — С. 84–90 • Горбунова Е.А., Аполихина И.А. Современные принципы диагностики и терапии склеротрофического лишая // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №4 (27). — С. 92–98.

институт благородных... бабушек

Биологическая роль менопаузального перехода и терапевтические возможности фитоэстрогенов



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

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина

Живые существа в мире размножаются самыми разнообразными способами, но когда дело доходит до завершения репродуктивного периода, одним из самых загадочных видов оказывается *Homo sapiens*. Удивительный факт: **менопауза наступает только у человека**, дельфинов и касаток. Для остальных видов животных, даже для наших ближайших «родственников» шимпанзе, финал возможности воспроизводства совпадает с естественной гибелью. Зачем с эволюционной точки зрения нужна постменопауза? Если разобраться, смысла в ней **очень** много!

Согласно одной из гипотез, постменопауза, **увеличивая продолжительность жизни**, помогает сохранить гены самой женщины, но уже в поколении внуков. Эта функция женщин «элегантного возраста» была востребована на протяжении **всей истории человеческого рода** и остаётся такой же важной сегодня.

Природа предназначила женщине провести в постменопаузальном периоде как минимум треть жизни. Так почему бы не прожить этот период в **комфорте**, будучи здоровой и жизнерадостной, раз постменопауза имеет такое значение для эволюции, самой женщины и продолжения её рода — в её внуках?

Менопауза у женщины — настоящая эволюционная головоломка, поскольку ни одно исследование до сих пор не нарисовало чёткой картины того, почему они теряют способность к размножению в возрасте около 50 лет и живут ещё несколько

десятилетий¹. Одним из научных предположений стала **«гипотеза бабушек»**. Если рассматривать роль женщин старшего возраста в традиционном обществе и в древних племенах, то угасание репродуктивной функции, вовсе **не означающее окончания биологической жизни**

ни, позволяло прежде всего заботиться о внуках. Именно это обстоятельство стало, по некоторым предположениям, эволюционной силой, заставившей женщин жить долго и достаточно активно².

Менопауза с точки зрения эволюции

Зачем нужны бабушки? Чтобы опекать внуков, пока их родители, молодые и активные, заняты делами — обеспечивают по возможности безбедное существование всего семейства. И даже если родители не слишком заняты, помощь бабушки никогда не бывает лишней. Эта обывательская точка зрения нашла твёрдое научное обоснование³.

С биологической точки зрения бабушка — это женщина старшего возраста, которая уже не может иметь собственных детей и потому у неё достаточно времени, чтобы заботиться о внучатом поколении. Это совершенно оправдано с точки зрения эволюции: женщины

старше 45 лет (а это средний возраст появления у женщины внуков) своей заботой повышают выживаемость детей своих детей, а значит, помогают своим генам утвердиться в юном поколении. Логично, что если бы у женщины в 45 лет рождались дети, то она не смогла бы заботиться о внуках, рождённых к тому времени её старшими детьми. Кроме того, к этому возрасту обычно уже накапливается достаточный багаж не только жизненной мудрости, но также заболеваний и генетических нарушений в половых клетках. Логично, что репродуктивная функция должна отключиться.

Впрочем, ответов на вопрос, зачем нужна менопауза, может быть несколько. Например, она может защищать уже уставший организм от стресса, связанного с многочисленными беременностями и родами (ещё 100 лет назад в России⁴, например, среднее число детей в семье составляло около 10).

По всей видимости, всё-таки менопауза нужна для того, чтобы примирить эволюционно-генетические интересы разных родительских поколений. Менопауза

за служит предохранителем от конфликта этих интересов, и женщина может посвятить себя внукам без оглядки.

Подобные теории обычно проверяют математическим моделированием, однако исследователям из университета Турку удалось оценить ситуацию на примере реальных людей, а точнее — с помощью регистрационных записей рождения и смерти, которые вели в церквях доиндустриальной Финляндии на протяжении двух веков — с 1700 по 1900 год. Исследователи получили весьма интригующие результаты⁵.

Во-первых, больше всего внуков было у женщин, которые переставали рожать к 50-летнему возрасту. Во-вторых, дети, появившиеся в семье, где и невестка, и тётка рожали одновременно, чаще умирали, не дожив до 15 лет.

В среднем выживаемость детей в семье возрастала в 2 раза, если старшая женщина переставала рожать к 50 годам. Однако — пока непонятный парадокс — это правило не распространяется на мать и дочь: если мать и дочь рожали вместе, то дети обеих с высокой вероятностью выживали.

Дорогу молодым!

Ряд исследователей предлагают свой вариант «развития событий», менее конструктивный, однако тоже имеющий право на существование⁶. Мужчины всегда предпочитали женщин помоложе, и обосновать такой выбор можно не только эстетически, но и биологически: молодой организм лучше справится с вынашиванием плода и выращиванием ребёнка. Таким образом, с давних пор у женщин постарше не оставалось никакого шанса родить потомство — их попросту не замечали, и плодовитость «отпала за ненужностью». Что же касается неприятных симптомов, связанных с наступлением менопаузы, то на естественный отбор они практически не влияют, а значит, никак не затрагивают эволюционный процесс.

Интересно, что более длительный репродуктивный период у мужчин вполне оправдан с позиции естественного отбора. Мужской труд в традиционном обществе связан с тяжёлыми физическими нагрузками, опасностями и высоким риском гибели в молодом возрасте. Однако тогда женщины остаются без шансов продолжить род! Вот почему удлинённый репродуктивный интервал у мужчин оказался выгодным с точки зрения выживания нашего вида.

Спасибо бабушкам за дедушек!

Антропологи из Лос-Анджелеса³ полагают, что роль бабушек в обществе, необходимая с точки зрения выживания нашего вида, увеличила средний срок жизни человека в целом — независимо от пола.

Объяснение этого факта строится на историко-антропологических рассуждениях. Предки человека, жившие в Африке около 2 млн лет назад, столкнулись с изменением среды обитания: климат стал более сухим, и леса начали отступать. Легкодоступная пища исчезла, и выходов из положения было два: во-первых, искать другие места для жительства, а во-вторых, помогать юным членам общины добывать пищу, пока они не станут самостоятельными взрослыми. Чем и занялись женщины, которые уже не могли иметь собственных детей, но могли заботиться о других. Таким образом, эволюция благоприятствовала тем популяциям, где были «долгоживущие» женщины, а сопут-

[С точки зрения эволюции бабушки (женщины старше 45 лет) нужны для заботы о внуках: этим они повышают их выживаемость, а значит, помогают своим генам утвердиться в юном поколении.]

ствующие этому направленные генетические изменения увеличили срок жизни и мужчин тоже.

Именно поэтому теперь продолжительность жизни, как объясняют исследователи, не **привязана к полу** — мужчины и женщины в одинаковых условиях способны жить одинаково долго. Не всем немногочисленным видам, у которых есть менопауза, так повезло. Например, самцы касатки в лучшем случае доживают до 60 лет, тогда как самки — до 90.

«Инфраструктура материнства» в современном обществе

В XXI веке здоровье женщин зрелого возраста («бабушек») становится всё **более значимой** проблемой, поскольку женщины в постменопаузальном периоде не только трудоспособны, но и оказывают младшим поколениям помощь при рождении и воспитании детей, образовывая своеобразную **«инфраструктуру материнства»**⁷. Это как раз то, в чём общество — и российское в частности — испытывает дефицит.

Как показал опрос ВЦИОМ, основная проблема материнства в России — отсутствие «инфраструктуры материнства»: остро стоят вопросы с яслями, детскими садами, школами, да и самим здравоохранением. К сожалению, для материнства в нашей стране не включен «зелёный свет»⁷. Именно поэтому здоровью «бабушек» необходимо уделять огромное внимание, тем более что **сам по себе** менопаузальный переход — **прямое показание** для медицинской помощи, если женщина хочет сохранить здоровье и активность, поскольку под удар гормональных изменений попадает множество органов-мишеней.

Раз в нашей стране именно женщины старшего возраста обеспечивают благоприятный фон материнства, то это становится ещё одним веским доводом к сохранению их здоровья и качества жизни на популяционном уровне.

Мишени менопаузы

Сам по себе менопаузальный переход представляет собой нормальный **физиологический** процесс. Однако нарастающий после наступления этого периода дефицит эстрогенов не может не сказаться на здоровье и самочувствии, а значит, снижаются качество и продолжительность жизни женщины. Ещё большую проблему составляют **отдалённые последствия** эстрогенового дефицита — остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания, которые нередко приводят к тяжёлой **инвалидизации**⁸ и на самом деле лидируют в структуре причин общей смертности населения.

Кроме того, нельзя сбрасывать со счетов **порочный круг**: экстрагенитальные болезни, уже накопленные к этому возрасту, усугубляют течение патологического климактерия, а на его фоне происходит обострение сопутствующего заболевания. Так, утяжеление гипертонической болезни отмечено более чем у половины пациенток (57%), учащение приступов мочекаменной и желчекаменной болезней — у каждой третьей (30%), а декомпенсация сахарного диабета — у каждой десятой (10%)⁹.



© Everett Collection / Shutterstock.com

Клинические проявления патологического климактерия невероятно многообразны. Приливы, потливость, раздражительность, бессонница, вялость, снижение памяти, неустойчивость настроения, вульвовагинальная атрофия, прибавка массы тела, атрофия кожи — вот далеко не полный список основных эффектов дефицита эстрогенов. Подобное разнообразие обусловлено тем, что рецепторы к эстрогенам расположены практически **во всех органах и тканях** организма¹⁰.

Пожалуй, самый частый симптом в этот период — **«приливы»**, которые, по данным разных авторов, отмечают **50–85% женщин**^{11,12}. Продолжительность вазомоторных симптомов варьирует в широких пределах. Так, публикация 2015 года приводит результаты многоцентрового исследования SWAN (The Study of Women's Health Across the Nation), в котором эксперты из США наблюдали женщин в период перехода от пре- к постменопаузе — с февраля 1996 года по апрель 2013 года.

Всего в исследовании приняли участие 1449 женщин с частыми приливами¹³, беспокоящими их на протяжении в среднем 7,4 года. Пациентки, отмечавшие возникновение первых вазомоторных симптомов в пременопаузе, страдали дольше других — **более 11 лет**, из которых в среднем 9,4 года приходилось на постменопаузу. Если же первые приливы появлялись в постменопаузу, то их история оказывалась куда короче — в среднем 3,4 года. В целом авторы исследования заключили, что многие **женщины десятилетиями терпят приливы** и, похоже, ничего с ними не делают.

А между тем приливы не так безобидны в своих последствиях. В публикации 2013 года продемонстрированы результаты исследования с применением нейровизуальных методик: в момент прилива у 76% пациенток происходит **резкое снижение мозгового кровотока**¹⁴. В результате этих нарушений, пусть и кратковременных, возникают предпосылки к развитию дегенеративных изменений в клетках мозговой ткани, на что особенно необходимо обращать внимание у женщин с отягощённой наследственностью по болезни Альцгеймера¹⁵.

Помощь «бабушкам»: задача поставлена

Как бы то ни было, ясно одно: патологический климактерий **можно и нужно** лечить. Однако всё не так просто. Помимо того что к назначению менопаузальной гормональной терапии (МГТ) существуют **противопоказания**, по причине которых женщина может остаться без «прикрытия», есть и другая проблема — **гормонофобия**. И даже не важно, чем она обусловлена — малой ли информированностью женщины об этом методе лечения, наличием ли побочных эффектов или же теми или иными предпочтениями лечащего врача. Результат один — пациентка остаётся наедине с некомпенсированной симптоматикой.

А делать что-то нужно в любом случае: применять если не МГТ, то тогда **альтернативные методы терапии** — такие лекарственные средства, которые имеют сходный механизм действия с гормональными и обладают минимальными побочными эффектами¹⁶. Такими возможностями, например, обладают некоторые растительные препараты с эстрогеноподобным действием, за что они и получили своё название — **фитоэстрогены**.

Зелёный вариант

Фитоэстрогены, вещества растительного происхождения, получили своё название за способность оказывать **эстрогеноподобное действие**, что даёт возможность широко использовать их в терапии менопаузальных расстройств^{17,18}. К тому же эти вещества обладают антиоксидантным эффектом, положительным влиянием на плотность костной ткани и липидный профиль. В эту группу входят изофлавоны — наиболее изученные и применяемые в практике.

Естественным источником изофлавонов и антиоксидантов выступает красный клевер (*Trifolium pratense*)*. В отличие от сои, содержащей два изофлавона, в красном клевере присутствуют все четыре — биоканин А (biochanin А), формонетин (formononetin), дайдзеин (daidzein), генистеин (genistein), и вдобавок в концентрации в 10–20 раз больше. Изофлавоны клевера имеют структуру, максимально **сходную** с 17β-эстрадиолом, поэтому активно связываются с рецепторами эстрогенов в организме — лучше, чем другие фитоэстрогены. **Более высокое родство** они имеют к эстрогеновым рецепторам **типа β**, чем типа **α**¹⁹. Именно поэтому препараты красного клевера положительным образом воздействуют на органы и ткани, где рецепторы типа β присутствуют в значительном количестве, — на экстрагенитальные ткани.

Таким образом, риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы вполне поддаётся коррекции фитоэстрагенами: за счёт положительных изменений липидного профиля, непосредственного воздействия на эндотелий сосудов, антиоксидантной активности и ингибирования агрегации тромбоцитов. Кроме того, при приёме фитоэстрогенов красного клевера отмечают снижение потери минеральной плотности костной ткани, улучшение психоэмоционального статуса, уменьшение чувства тревоги. Снижается урогенитальная симптоматика, возрастает работоспособность — взамен вялости и депрессии²⁰.



Волк волку человек

У большинства животных, социум которых не имеет выраженной родовой структуры, самки в течение **всей** жизни могут «продвигать» свои гены в следующее поколение, а когда становятся уже не способны — погибают. Интересный пример промежуточного эволюционного состояния между «институтом бабушек» и его отсутствием описывают бихевиористы и кинологи в диких стаях **собак и волков**.

В этих животных сообществах размножаться «позволено» только особям высокого и иногда среднего социального ранга, а представители низкого должны либо уйти на периферию территории стаи, либо остаться без щенков. Кроме того, не в каждый сезон собака или волчица имеют достойного её партнёра. И неощенившиеся самки (как правило, родственницы той, у которой появились детёныши) помогают воспитывать молодняк: регулируют его поведение, умывают, оберегают. Иногда у них даже появляется молоко — эволюционная уловка на случай, если мать щенков по какой-либо причине погибнет.

Проведённые исследования показали, что красный клевер помимо соединений, представляющих собой агонисты эстрогеновых рецепторов, содержит субстанции, действующие на прогестероновые рецепторы как агонисты, а это обеспечивает защиту молочной железы от пролиферативных процессов²¹. На отечественном фармакологическом рынке экстракт этого лекарственного растения входит в состав «Феминала» — единственного в России средства из красного клевера для лечения патологического климактерия.

Подтверждено исследованиями

Терапевтические эффекты изофлавонов красного клевера («Феминал») в коррекции патологического климактерия были изучены на базе кафедры акушерства и гинекологии РГМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)¹⁶.

В исследование вошли 30 женщин в периоде естественной постменопаузы (от 2 до 10 лет после прекращения менструации), имеющих выраженную симптоматику патологического климактерия. Средний возраст пациенток — 47,5 года. Критериями исключения из группы исследования были ИППП, заболевания органов малого таза, как острые, так и хронические в стадии обострения, эндокринные и онкологические заболевания, а также приём МГТ на протяжении 3 мес перед началом исследования.

Состояние женщин оценивали трижды: в начале лечения, через 3 и 6 мес от начала приёма препарата. Проводили оценку общеклинических, биохимических и гормональных показателей крови, мониторинг факторов свёртывания крови и УЗИ органов малого таза.

Наибольшее влияние терапия оказала на нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы патологического климактерия. Изофлавоны красного клевера результативно купировали головную боль у пациенток, достоверно уменьшили проявления приливов и потливость, ощущения сердцебиения; менее выраженной стала психоэмоциональная лабильность. При этом метаболические показатели оставались практически на прежнем уровне (табл. 1).

Динамика лабораторных показателей тоже оказалась любопытной. По окончании терапии (через 6 мес) была отмечена тенденция к снижению уровня ФСГ и повышению концентрации эстрадиола. Уровень триглицеридов, ЛПНП, общего холестерина также пошли на спад, тогда как содержание ЛПВП практически не изменилось, что косвенно свидетельствует о снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 2).

Отдельно стоит отметить, что препараты красного клевера не влияли на свёртывающую систему крови. Такие показатели, как уровень фибриногена,

протромбиновый индекс, протромбиновое и тромбиновое время на протяжении всего срока наблюдения были неизменны.

Представляет интерес также отсутствие такого потенциально возможного побочного эффекта «настоящих» эстрогенных препаратов, как гиперплазия эндометрия. По данным УЗИ органов малого таза, колебания значений М-эхо составили в среднем от 3,7 мм (перед началом терапии) до 2,6 мм (по окончании курса).

По результатам исследования, авторы пришли к выводу, что назначение препарата красного клевера уменьшает

Таблица 1. Степень выраженности симптомов патологического климактерия до, во время (через 3 мес) и после лечения (6 мес)

Проявления климактерического синдрома	ММИ, баллы*		
	До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес
Нейровегетативные	23,7	12,4	9,2
Психоэмоциональные	7,2	6,1	4,8
Метаболические	3	2,9	1,9

* Международный менопаузальный индекс.

Таблица 2. Результаты клинко-лабораторного исследования до, во время (через 3 мес) и после лечения (6 мес)

Показатель	До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес
Уровень гормонов			
ФСГ, мМЕ/мл	67,6	60,5	62,4
Эстрадиол, пмоль/л	53,9	87,6	87,2
Биохимический анализ			
ЛПНП, ммоль/л	3,9	3,2	3,4
ЛПВП, ммоль/л	1,7	1,7	1,5
Холестерин общий, ммоль/л	8	6,3	6,3
ТГ, ммоль/л	1,4	1,4	1,4
Маркеры остеопороза			
Остеокальцин, нг/мл	31,3	36,6	33,9
β-Телопептид, пг/мл	477,1	468,3	490,1
Гемостазиограмма			
Протромбиновое время, сек	20	18,7	18,8
Протромбиновый индекс, %	99,8	93	99,5
АЧТВ, сек	31	35,2	34,8
Тромбиновое время, сек	16,1	16,5	17,7
Концентрация фибриногена, г/л	3,3	3,4	3,3
Время рекальцификации плазмы, сек	203,3	200,1	216,1
Каолиновое время, сек	72,7	70,7	71,1

клинические проявления патологического климактерия, положительно влияет на липидный спектр и гормональный профиль.

В другом отечественном исследовании на базе МОНИИАГ эксперты изучали эффекты изофлавонов красного клевера в терапии нежелательных проявлений **хирургической и медикаментозной менопаузы**²². В первую группу вошли 30 пациенток в возрасте 48–52 лет, которым были выполнены радикальные

[Приливы у 76% пациенток сопровождаются резкое снижение мозгового кровотока, что может способствовать дегенеративным изменениям головного мозга.]

операции. Вторую группу составили 22 пациентки в возрасте 35–42 лет, им после операции были назначены аГнРГ. **Критериями включения** были: отсутствие психических и тяжёлых экстрагенитальных болезней, заболеваний молочных желёз, а также сохранность менструаций до оперативного лечения. **Критерии исключения** — эстрогензависимые опухоли, поливалентная аллергия и приём средств менопаузальной гормональной терапии в течение 3 мес до хирургического лечения. Перед

хирургическим вмешательством пациентки обеих групп были тщательно обследованы. Операции у всех женщин были выполнены лапаротомным доступом под спинальной анестезией, без интраоперационных осложнений.

Ранние проявления хирургической менопаузы либо псевдоменопаузы на фоне медикаментозной терапии были отмечены у всех участниц исследования. В первой группе нейровегетативные и психоэмоциональные расстройства стали возникать уже на 2–7-е сутки послеоперационного периода; во второй — на 3–4-й неделе после начала инъекций аГнРГ. Всем пациенткам был назначен препарат красного клевера («Феминал») в дозировке 1 капсула (40 мг изофлавонов) в сутки в течение 3 мес: в первой группе — с 7–10-х суток послеоперационного периода, а во второй — по окончании 1 мес после инъекции аГнРГ.

Положительный эффект от приёма фитоэстрогенов был отмечен уже **через 2–4 нед**, а по окончании их приёма (через 3 мес) был зарегистрирован терапевтический максимум. Психоэмоциональные и нейровегетативные проявления климактерического синдрома удалось в значительной степени сократить. Так же как и в предыдущем исследовании, в системе гемостаза каких-либо значимых изменений не отмечено. Аналогичными оказались и результаты по липидному профилю — сокращение уровня общего холестерина и триглицеридов оправдывают оптимистический настрой в отношении рисков болезней сердца и сосудов. УЗИ органов малого таза и маммография патологических изменений не выявили.

Таким образом, фитоэстрогены красного клевера вполне способны справиться с нежелательной симптоматикой в естественной и хирургической менопаузе, а также в медикаментозной псевдоменопаузе. А улучшение самочувствия и активности пациенток — это наша посильная помощь, во-первых, природе, предопределившей женщинам **жить долго и растить внуков**, а во-вторых, современному обществу, которое не может обойтись без деятельных и умудрённых опытом «бабушек».



Повсеместное на нашей планете **старение общества** увеличивает прослойку граждан старшего возраста. И даже если роль воспитательниц становится не так актуальна из-за меньшего, чем прежде, количества детей, то профессиональные качества, наоборот, всё более значимы. Впрочем, в нашей стране и то, и другое уравновешено: жизненно важны обе социальные функции. Так что, заботясь о женщине в перименопаузе, вдумчивый акушер-гинеколог не только сохраняет здоровье, активность и продолжительность жизни конкретной пациентки, но и укрепляет «инфраструктуру материнства» для будущего поколения.

Да и в целом настало время менять идеологию старения. Чтобы осень жизни была солнечной, **менопаузу саму по себе**, даже в отсутствие жалоб и симптоматики, следует считать веским основанием для химически минимального вмешательства. Пусть они живут долго и счастливо. **SP**

Можно, но не всем

Преимущества МГТ перед её отсутствием неоспоримы²³. И всё же гормонофобию современного общества — и не только пациенток, но и врачей! — как в России, так и за рубежом подпитывают противопоказания к МГТ^{24,25}. В их числе **абсолютные**:

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

...и **относительные**:

- 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).

Отдельно выделяют противопоказания к некоторым половым гормонам:

1. эстрогены: рак молочной железы, рак эндометрия (в анамнезе), тяжёлая дисфункция печени, порфирия;
2. гестагены: менингиома.

Библиографию см. на с. 162–167.



репродукция 40+: рано списывать в архив

Контрацепция в период менопаузального перехода



Авторы: Тамара Викторовна Овсянникова, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Илья Александрович Куликов, канд. мед. наук, доцент той же кафедры (Москва)

Копирайтинг: Маргарита Труш, Татьяна Рябинкина

Литературоведы утверждают, что матери Татьяны Лариной в неизвестном романе А.С. Пушкина было не больше 36 лет, когда автор охарактеризовал её как «милую старушку». В наши дни такие слова не только были бы неуместны, но вряд ли аудитория вообще поняла бы, о ком идёт речь, если не уточнять имя героини. Сейчас мы скорее готовы цитировать слова Веры Алентовой из фильма «Москва слезам не верит»: «После 40 жизнь только начинается!» И этот бравый лозунг подкреплён современным трендом поддержания здоровья, в том числе сексуального: в моде заботливое отношение к себе, сбалансированное питание и физическая активность. Стоит также помнить, что секс и физкультура повышают вероятность овуляторных циклов даже в период естественного возрастного затухания функции яичников^{1,2}.

Согласно данным отечественных авторов, возрастная группа россиянок в пери- и ранней постменопаузе в наши дни превышает 21 млн³. Риск наступления незапланированной беременности у этих женщин достаточно высок. Как утверждает Росстат, беременные в возрасте 40–44 лет составляют 6% общего числа, 45–49 лет — 0,5%⁹.

В Турции показатели ещё выше: 12 и 2% соответственно⁴. Но насколько желанны эти беременности, учитывая то, что репродуктивные планы, как правило, к этому времени уже реализованы, и то, что женщины осведомлены, что с возрастом риски как для плода, так и для беременной возрастают? Недавний опрос, проведённый в США, по-

казал, что у женщин 35–39 лет — 41%, а после 40 — более половины (51%) беременностей не запланированы и нежеланны⁴. Дело в том, что хотя в перименопаузе и сокращается число половых контактов, и возможны первые признаки надвигающегося климактерия, однако это не исключает овуляторных циклов, и у наших современниц, которые, отказываясь стареть, стараются поддерживать своё здоровье, вероятность овуляции довольно высока.

Беременность, наступившая незапланированно, — верная дорога к официальному аборту. Однако осложнения после прерывания беременности в перименопаузе случаются вдвое, а то и втрое чаще, чем у женщин репродуктивного возраста^{4,5}. А если же пациентка решает пролонгировать гестацию, то сталкивается с другой напастью — высокой вероятностью самопроизвольного аборта, которым завершаются до 75% беременностей в этом возрасте⁶. Более того, показатели материнской смертности у женщин старше 40 лет четырёхкратно превышают таковые у беременных от 20 до 30 лет⁴. И чем больше багаж накопленных к перименопаузе заболеваний — как репродуктивной системы, так и экстрагенитальных, — тем выше риск возможных осложнений⁵. Наконец, с возрастом женщины повышается вероятность хромосомных аномалий плода⁷. Таким образом, и прерывать наступившую нежеланную беременность плохо, и пролонгировать опасно. Вариант один — сделать так, чтобы она и вовсе не наступила.

Контрацепции после 40 — быть!

Каким же образом женщины после 40 лет предохраняются от возможной нежеланной беременности? В нашей стране лидером среди применяемых в перименопаузе контрацептивных методов остаётся презерватив (30%), за ним следует ВМС (28%) и уже потом — современная таблетированная контрацепция (10%)⁸. В Германии порядок предпочтений прямо противоположный: большинство женщин 40–49 лет предпочитают КОК (34%), презерватив на

втором месте (26%), а ВМС — на третьем (13%)⁹. В отличие от Европы, в Китае использование КОК во всех возрастных группах очень низкое — 1–2%, традиционно более популярны женская стерилизация (28,7%) и ВМС (40,6%)^{10,11}.

В США и Австралии стерилизация женщин старше 35 лет занимает лидирующие строчки в рейтинге популярности. В Великобритании более 40% супружеских пар в возрасте от 40 выбирают этот способ, в Германии —

хи — это совершенно субъективные явления, которые в массе создают объективную картину заблуждений. Однако ключ к решению проблемы — беседа с конкретной женщиной, не только доступное разъяснение вероятности наступления беременности в перименопаузе и рисков, с которыми она связана, но и предложение способов, как предотвратить нежелательное развитие событий⁴. И если этого не будут делать медицинские работники, то, к сожалению, не сделает никто^{12,13}.

[Хотя в перименопаузе и сокращается число половых контактов и возможны первые признаки надвигающегося климактерия, однако это не исключает овуляторных циклов, и у наших современниц, которые, отказываясь стареть, стараются поддерживать своё здоровье, вероятность овуляции довольно высока.]

23%⁴, в России — только 3,4%⁸. В нашей стране, напротив, распространены низкоэффективные традиционные методы, из которых наиболее популярен календарный — на него приходится около 15%; на прерванный половой акт рассчитывают около 5% населения, на действенность спринцевания — до 3%⁸.

Из-за чего пациентки пренебрегают современными средствами контрацепции? Главным образом в корне проблемы лежит нехватка знаний, а также стереотипные представления и стра-

Индивидуально и точно

Назначение контрацепции женщинам перимено- и ранней постменопаузы регламентировано чёткими показаниями и противопоказаниями^{3,14}. Важно, что, согласно «Национальным медицинским критериям приемлемости методов контрацепции РФ», возраст женщины в качестве единственного фактора не может служить противопоказанием для использования доступных контрацеп-

Путь — через хребет менопаузы

Период **перименопаузы** начинается в 40–45 лет. Для этого этапа жизни женщины характерно чередование регулярных менструальных циклов и олигоменореи. Менструация может отсутствовать 60 дней и более. Череда ановуляторных циклов сопровождается повышением риска гиперпластических процессов эндометрия, увеличением частоты аномальных маточных кровотечений и заболеваний молочных желёз.

Если время перименопаузы до последней менструации называют **пременопаузой**, то сама последняя самостоятельная менструация в жизни женщины — это и есть **менопауза**. Далее следует **менопаузальный переход**, который продолжается ещё 12 мес после последней самостоятельной менструации, завершает перименопаузу и служит началом отныне бессрочного периода **постменопаузы**.

тивных методов¹⁴. Надёжно защищать пациентку от нежеланной беременности в возрасте **до 50 лет** следует в течение **2 лет** после последней менструации, а в возрасте старше **50 лет** — в течение **1 года** после менопаузы³. Что касается преждевременной менопаузы (до

4) представляющие **высокий риск осложнений** при сочетании с данным типом контрацепции.

Следование определённому алгоритму позволяет выбрать оптимальный способ предупреждения беременности. Однако необходимо помнить, что окон-

[То, насколько выражено будет у препарата дополнительное неконтрацептивное влияние, зависит от типа КОК и продолжительности его приёма. В среднем, по оценкам исследователей, приём КОК способен предотвратить до половины (30–50%) случаев рака эндометрия, яичников и колоректального рака.]

40 лет), то она требует применения низко- и микродозированных КОК до возраста естественной менопаузы с учётом индивидуальных медицинских противопоказаний.

«Критерии приемлемости методов контрацепции», выпущенные в 2012 году, широко внедрены в российскую практику. Они нацелены на безопасность использования того или иного способа и подразделяют состояния пациентов на четыре категории:

1) не ограничивающие применение конкретного метода контрацепции;

2) в большинстве случаев не препятствующие применению выбранного способа контрацепции;

3) препятствующие использованию конкретного вида предохранения от беременности;

чательное решение всегда остаётся за пациенткой, а осознанность и добровольность обеспечивают высокую приверженность выбранному методу. Чтобы прийти к полному взаимопониманию с женщиной, врачу следует хорошо владеть информацией о **безопасности** различных вариантов. Кроме того, предпочтения пациенток зависят от доступности, стоимости методов и от собственных твёрдо сложившихся ментальных установок.

Для возрастной категории пациенток старше 40 лет можно применять комбинированные пероральные средства, эстроген-гестагенные рилизинг-системы, ВМК или различные виды прогестагенной контрацепции (гормональные таблетки, имплантационные препараты, ВМК с левоноргестрелом)^{5,17,18}.

Возраст — не повод отказаться от удовольствий

Согласно статистике Турции, в возрасте 45–59 лет сексуально активны 88% женщин⁴. В Западной Европе цифры несколько ниже: после 40 лет у половины женщин сохраняются сексуальные отношения, а в возрасте от 45 до 55 лет — у каждой третьей^{5,15}. Среди жительниц Бразилии в возрасте от 50 лет каждая третья женщина продолжает активную сексуальную жизнь, более того, довольна её качеством¹⁶. Интересно, что женщины, практикующие растительные средства для борьбы с климактерическим синдромом, чаще отказываются от сексуальной активности или не удовлетворены ею. Напротив, пользовательницы МГТ и чувствуют себя лучше, и половую активность не сокращают.

Путеводитель для врача

Каждый метод имеет свои недостатки и достоинства. Если их знать, то не будет так уж трудно подобрать пациентке способ контрацепции. Конечно, после 40–45 лет у женщин обычно уже накоплен «букет» различных гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, и тут нужен индивидуальный подход. Оптимальнее всего, если выбранное средство не только хорошо работает на свою основную цель — контрацепцию, — но также обладает желательными терапевтическими бонусами в отношении как заболеваний, так и начальных симптомов климактерического синдрома. Кроме того, следует стремиться к минимальному риску метаболических нарушений⁵. В качестве примера: ВМК с левоноргестрелом показана пациенткам с аномальными маточными кровотечениями, гиперпластическими процессами эндометрия в анамнезе, аденомиозом. В перименопаузе этот способ в комбинации с дотацией эстрогенов обладает протективным действием в отношении эндометрия и вдобавок подходит для лечения вегетососудистых симптомов¹⁹.

Наблюдаемая популярность КОК в экономически развитых странах основана на трёх китах: отличная репутация по предотвращению нежеланной беременности, регуляция менструального цикла и ряд неконтрацептивных преимуществ. В числе последних для женщин в возрасте перименопаузы актуальны следующие:

- сохранение минеральной плотности костной ткани, снижение риска переломов в последующем;
- лечение аномальных кровотечений и/или дисменореи;
- профилактика гиперплазии эндометрия;
- купирование вазомоторных симптомов;
- лечение тяжёлой формы предменструального синдрома;
- профилактика рака эндометрия, яичников, колоректального рака;
- лечение акне.

То, насколько выражено будет у препарата дополнительное неконтрацептивное влияние, зависит от типа

Форма скрининга для пациенток, желающих применять КОК

1. Кормите ли Вы в настоящий момент ребёнка до 6 мес грудью?

- НЕТ — по прошествии 6 нед после родов, если грудное вскармливание не основной метод кормления ребёнка, женщина может начать приём КОК.
- ДА — КОК противопоказаны, если ребёнок находится полностью или почти полностью на грудном вскармливании. По прошествии 6 мес или тогда, когда грудное вскармливание перестанет быть основным методом кормления, можно начать приём КОК.

2. Есть ли у Вас ребёнок в возрасте 3 нед и находится ли он на искусственном вскармливании?

- НЕТ
- ДА — приём КОК рекомендован по прошествии 3 нед после родов.

3. Курите?

- НЕТ
- ДА — если женщина старше 35 лет и она курит, КОК противопоказаны.

4. Имеется ли у Вас цирроз печени или инфекционное/опухолевое/холестатическое заболевание? Возникла ли желтуха в период применения КОК?

- НЕТ
- ДА — КОК противопоказаны.

5. Страдаете ли заболеванием желчевыводящих путей? Принимаете ли лекарственные препараты в связи с заболеванием желчевыводящих путей?

- НЕТ
- ДА — потребуется дополнительное обследование для уточнения характера заболевания.

6. У Вас повышено артериальное давление?

- НЕТ (АД ниже 140/90 мм рт.ст.)
- ДА — если систолическое АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт.ст., КОК противопоказаны, рекомендованы методы контрацепции без дотации эстрогенов. Однако если систолическое давление ≥ 160 мм рт.ст. либо диастолическое давление ≥ 100 мм рт.ст., недопустимо назначение инъекционных контрацептивов прогестинового ряда.

7. Болели ли сахарным диабетом в течение предыдущих 20 лет, имеет ли место диабетическое повреждение артериальных сосудов, органов зрения, почек или нервной системы?

- НЕТ
- ДА — КОК противопоказаны.

8. Есть ли в анамнезе указания на инсульт, тромбоз вен нижних конечностей или лёгких, инфаркт миокарда или другие серьёзные заболевания сердечно-сосудистой системы?

- НЕТ
- ДА — если в анамнезе женщины есть инфаркт миокарда, заболевания сердца, вызванные закупоркой или сужени-

ем просвета артерий, или инсульт, то КОК противопоказаны вследствие повышения риска тромбоза. Также КОК противопоказаны при текущем тромбозе глубоких вен нижних конечностей или лёгких (тромбоз поверхностных вен не учитывают).

9. Болели/болеете раком молочных желёз?

- НЕТ
- ДА — КОК противопоказаны.

10. Случается ли так, что в поле зрения возникает яркое слепое пятно, после чего появляется сильная головная боль (мигренозная аура)? Испытываете иногда сильную пульсирующую головную боль одностороннего характера, которая может продолжаться от нескольких часов до нескольких дней, временами сопровождаясь тошнотой или рвотой (мигренозные головные боли)?

- НЕТ
- ДА — КОК противопоказаны независимо от возраста женщины.

11. Принимаете ли противосудорожные препараты? Принимаете ли рифампицин?

- НЕТ
- ДА — приём барбитуратов, карбамазепина, окскарбазепина, фенитоина, примидона, топирамата или рифампицина служит противопоказанием к назначению КОК ввиду вероятности снижения противозачаточного эффекта.

12. Планируется ли крупное оперативное вмешательство, которое приведёт к лишению возможности самостоятельного передвижения более чем на 1 нед?

- НЕТ
- ДА — женщина может приступить к приёму КОК через 2 нед после операции; в течение этого времени ей следует пользоваться альтернативным методом контрацепции.

13. Входите ли в группу повышенного риска по сердечно-сосудистым заболеваниям (сужение артерий сердца) или инсульту (курение, повышенное артериальное давление, сахарный диабет и т.д.)?

- НЕТ
- ДА — КОК противопоказаны.

14. Были ли у близких родственников (родители, братья, сестры) случаи инфаркта миокарда, инсульта, тромбозомической болезни в возрасте до 45 лет? Наблюдались ли у Вас сосудистые осложнения беременности (тяжёлая преэклампсия, отслойка плаценты и пр.) или повторные самопроизвольные выкидыши не установленного генеза?

- НЕТ
- ДА — указанные факторы семейного и личного анамнеза могут свидетельствовать о наличии генетической тромбофилической предрасположенности. Перед назначением контрацепции целесообразно обследование для выявления мутаций генов, ассоциированных с риском тромбозов.





© Usevalder / iStockphoto.com

КОК и продолжительности его приёма. Так, риск рака яичников снижается на 20% при пятилетнем приёме и на 50% — при 15-летнем. Вероятность рака эндометрия становится ниже на 50 и 85% соответственно^{20,21}. В среднем, по оценкам исследователей, приём КОК способен предотвратить до половины (30–50%) случаев рака эндометрия, яичников и колоректального рака^{22,23}.

Тем не менее при всех своих достоинствах КОК имеют и недостатки — к этим препаратам существуют противопоказания. К факторам риска осложнений при использовании любой гормональной контрацепции относят прежде всего сердечно-сосудистые и тромбоэмболические заболевания, болезни печени, рак молочных желёз; при приёме комбинированной контрацепции — интенсивное курение^{15,12}. Во избежание возможных осложнений у конкретной пациентки необходимо заранее оценивать индивидуальные факторы риска и анализировать приемлемость метода. Если женщина небезосновательно останавливает свой выбор на КОК, то специально разработанная форма скрининга позволяет понять, действительно ли этот метод ей подходит. Анкета содержит 14 пунктов, и при отрицательном ответе на все вопросы женщина может начать принимать КОК, в специальных обследованиях и анализах нет необходимости. В случае утвердительного ответа на какой-либо вопрос надлежит следовать приложенным инструкциям (см. с. 73)^{14,24}.

При назначении контрацепции необходимо уделять особое внимание риску сердечно-сосудистых и тромбоэмболических осложнений. В таблице (см. с. 75) суммированы медицинские критерии ВОЗ, руководящие принципы Королевского Общества акушеров-гинекологов Великобритании (RCOG) и Общества акушеров-гинекологов Германии (DSOG)²⁵.

Индивидуально и точно

Попытки максимально снизить риск побочных эффектов на протяжении многих десятилетий служили двигателем непрерывной эволюции КОК.

И если качества препаратов-пионеров не только оставляли желать лучшего, но даже вызывали оправданные опасения и у акушеров-гинекологов, и у пациенток, то современные средства имеют не только высокоэффективные противозачаточные, но также **лечебные** свойства. Это стало возможным благодаря снижению дозировки эстрогенного компонента и подбору улучшенного гестагенного.

Время идёт, поколения прогестинов сменяются, однако даже III поколение присущи остаточные андрогенные свойства. Хотя есть и исключение — **гестоген**. Он высокоселективен в отношении прогестероновых рецепторов и обладает высокой прогестагенной активностью. Всё это позволило разработчикам сократить его дозировку до уровня, когда целевые фармакологические свойства вполне удовлетворительны, а остаточных андрогенных практически нет и клиническая эффективность по сравнению с другими гестагенами III поколения куда выше²⁶.

Как показал мировой опыт, при снижении дозировки эстрогенного компонента репутация КОК с гестоденом сразу же пошла вверх. Однако свою лепту в создание положительного имиджа внесли также выраженные **антиэстрогенные** свойства гестагенного компонента. И эти аспекты особенно важны как раз при выборе контрацепции у женщин после 40 лет, когда от препарата требуется максимальная метаболическая нейтральность.

Логично, что в настоящее время наиболее перспективными препаратами в перименопаузе считают **микродозированные КОК⁵**, и один из удачных вариантов — «Линдинет 20» (содержит 0,02 мг этинилэстрадиола и 0,075 мг гестодена). Он «заточен» на решение одновременно нескольких терапевтических задач: держит под контролем фертильность и начальные проявления симптомов климактерия, ограничивает возрастную потерю минеральной плотности костной ткани²⁷ и в целом улучшает общее самочувствие пациентки. Более того, те гестагены, которые лишены антиминералокортикоидной активности, вызывают нестабильное повышение артериального давления и сопротивляемости стенок сосудов, а вот гестоден, напротив, обладает антиминералокорти-

[Как показал мировой опыт, при снижении дозировки эстрогенного компонента репутация КОК с гестоденом сразу же пошла вверх. Однако свою лепту в создание положительного имиджа внесли также выраженные антиэстрогенные свойства гестагенного компонента оральных контрацептивов.]

коидным эффектом. Он, противодействуя ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, блокирует необратимый фиброз в сосудистой стенке и ограничивает подобного рода изменения в сердечной мышце. Соответственно, при исходной артериальной гипертензии его дотация вполне целесообразна²⁸.

Затем, в перименопаузе, защита женщины от атрофического вагинита и пременопаузальных урогенитальных расстройств также находится «под юрисдикцией» КОК в целом и с гестоденом в частности²⁹. И добавим к этому улучшение когнитивных процессов и эмоционального состояния под действием КОК^{5,17,29,30}.

Объединённые модифицированные критерии приемлемости КОК при наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Факторы сердечно-сосудистого риска	Категория приемлемости*
1. Возраст ≥40 лет	2
2. Ожирение, ИМТ ≥30	2
3. Курение после 35 лет:	
• <15 сигарет в день;	3
• >15 сигарет в день	4
4. Гипертония:	
• систолическое АД 140–159 или диастолическое АД 90–99 мм рт. ст.;	3
• систолическое АД >159 мм рт.ст. или диастолическое АД >99 мм рт.ст.;	4
• с заболеваниями сердечно-сосудистой системы;	3/4
• с более чем двумя факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний	3/4

* Существуют четыре категории приемлемости метода контрацепции:

1 — метод может быть использован в любых обстоятельствах; 2 — метод в целом может быть использован; 3 — использование метода не рекомендовано; 4 — метод нельзя использовать.

Осуществить переход

Назначая гормональные контрацептивы женщинам после 40 лет, врач неизбежно сталкивается с трудностью определения момента, когда уже пора заменять контрацепцию средствами менопаузальной гормональной терапии. Поскольку режим перорального приёма комбинированных контрацептивных средств предполагает наступление ежемесячных менструальноподобных кровотечений, определить период, в котором в данный момент находится женщина, помогают отечественные клинические рекомендации «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение

Уязвимое либидо

Сексуальность — очень важная составляющая эмоциональной и физической близости мужчины и женщины, и она отнюдь не утрачивает свою значимость в пожилом возрасте. Возрастные физиологические изменения, конечно, влияют на половую функцию, но сексуальный интерес и поведение находятся за гранью закономерных процессов старения. Общее физическое и психическое благополучие, качество межличностных отношений, жизненные обстоятельства, профессиональная медицинская помощь — всё это способно существенно влиять на уровень сексуальной активности и мужчины, и женщины^{31,32}. В свою очередь физическая и сексуальная активность, как и удовлетворение от близости, коррелирует с социальным благополучием и уровнем благосостояния^{33–35}.

Как бы то ни было, около 10–15% женщин перименопаузального периода отмечают отсутствие сексуального желания, 20–30% — аноргазмию, около 20% — диспареунию. При этом дефицит эстрогенов — вовсе не единственная причина возрастного снижения либидо³⁶, причина может быть иной: накладываются переживания по поводу социального статуса, семейного положения, «синдрома опустевшего гнезда», могут влиять и другие факторы. На психический компонент либидо воздействуют культурные традиции общества, различные институты социального контроля, табу, «нормы» интимных отношений. Вероятно, именно из-за сложившихся стереотипов, как «следует» себя вести женщинам перименопаузального возраста и старше, интерес исследователей к изучению сексуальной функции этих пациенток недостаточен. Должного внимания не уделяют и акушеры-гинекологи: хотя около 60% специалистов пытаются выяснить факт наличия сексуальных отношений, однако менее 30% задают вопрос о сексуальном удовлетворении или имеющихся проблемах в этой области^{37,38}.

Результаты исследования женской сексуальности после 40 лет, проведённого в США, продемонстрировали высокий процент (около 77%) сексуальной удовлетворённости. Возможность достижения оргазма с возрастом не снижается даже при отсутствии полового влечения³⁹. При этом основным компонентом сексуального удовлетворения выступает эмоциональная близость с партнёром. Среди факторов, объясняющих сексуальную фрустрацию, респонденты отмечали не только физиологические препятствия (диспареуния), но и нестабильные партнёрские отношения, низкую оценку собственной привлекательности, депрессию и другие расстройства из области психологии⁴⁰.

Сексуальный интерес связан с 5α-редуктазой

Известно, что андрогены повышают половую активность. Начиная с позднего репродуктивного возраста уровни циркулирующих в крови ДГЭА, ДГЭАС, андростендиона, общего и свободного тестостерона постепенно снижаются, а вместе с ними — и половое влечение. Однако в самой постменопаузе выраженного изменения уровня андрогенов не отмечено.

В качестве предиктора изменения сексуального интереса в постменопаузе и ответа на МГТ довольно перспективно изучение уровня тестостерона и его метаболитов в моче. При этом содержание наиболее активного производного тестостерона — дигидротестостерона — находится под непосредственным влиянием 5α-редуктазы. Именно этот фермент катализирует необратимую трансформацию тестостерона в дигидротестостерон, и чем активнее 5α-редуктаза, тем выше либидо⁴¹. Вероятнее всего, в ближайшее время в профильной прессе ещё появятся интересные сообщения на эту тему.

здоровья женщин зрелого возраста», опубликованные в 2014 году³. Согласно инструкции, в возрасте около 50 лет следует отменить контрацепцию на 1–2 мес. Если менструация отсутствует или уровень ФСГ ≥ 30 МЕ/л — наступила менопауза. Подтверждением этому служит наличие ранних симптомов климактерия. Если при отмене препарата определяют **нормальный** уровень ФСГ (до 22 МЕ/л), то пациентка находится в перименопаузе. В таком случае независимо от наличия или отсутствия спонтанных кровотечений она фертильна и, соответственно, нуждается в контрацепции.



Менопаузальный переход — непростой период в жизни женщины. Именно в это время начинают накапливаться риски для органов-мишеней, которые потом, в постменопаузу, дадут знать о себе. Именно поэтому в концепции здорового старения чрезвычайно важно предупреждать эти риски — сначала контрацепцией, потом — своевременным переходом на менопаузальную гормональную терапию. Комбинированные контрацептивные препараты имеют массу защитных эффектов и реально способны улучшать качество жизни пациентки как в пре-, так и в постменопаузе^{29,42}. Просто недопустимо не пользоваться этими возможностями в наши дни, когда информация есть, она доступна и однозначна.

Во все времена врачебная деятельность была связана с социальным просвещением. Доверительная беседа с женщиной — залог успешной деятельности акушера-гинеколога. Вероятно, именно поэтому бразильское исследование с 240 участницами показало: у пациенток частных клиник комплаентность больше, чем в муниципальных учреждениях⁴³ — просто требуются дополнительные несколько минут, чтобы поговорить с женщиной, и, конечно, специалисту на приёме делать это довольно сложно. Однако есть к чему стремиться! Рассказывать пациенткам не только о болезнях, но и о способах сохранения и приумножения здоровья — важная часть врачебной работы. **SP**

Библиографию см. на с. 162–167.



20 мкг этинилэстрадиол + 75 мкг гестоден

30 мкг этинилэстрадиол + 75 мкг гестоден

Компания «Гедеон Рихтер» выражает Вам свое почтение и представляет современные гормональные контрацептивы

Линдинет 20 — микродозированный комбинированный оральный контрацептив с гестоденом. Линдинет 20 содержит минимальную дозу как эстрогенного, так и гестагенного компонента.

Линдинет 20 можно принимать длительно, он подходит также для контрацепции после 35 лет вплоть до менопаузы¹.

Линдинет 30 — низкодозированный комбинированный оральный контрацептив с гестоденом.

Линдинет 30 можно рекомендовать для хорошего контроля менструального цикла².

Линдинет 30 обладает лечебным воздействием на эндометрий, может быть рекомендован с лечебной целью при гиперпластических процессах эндометрия².

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.



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

1. Овсянникова Т.В. Гормональная контрацепция в перименопаузе. StatusPraesens, 2015 г.
2. Кузнецова И.В. Руководство «Гиперпластические процессы эндометрия», 2009 г.

Реклама



карта «белых пятен»: ориентация на местности

Современные принципы диагностики и терапии
склероатрофического лишая



Авторы: Елена Алексеевна Горбунова, врач акушер-гинеколог, физиотерапевт гинекологического отделения восстановительного лечения НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова;
Инна Анатольевна Аполихина, докт. мед. наук, проф., руководитель гинекологического отделения восстановительного лечения НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова, проф. кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Копирайтинг: Игорь Александрович Алеев

Существуют заболевания, об истинной распространённости которых точно никто не может сказать. И связано это не только с дефектами диагностики и статистического учёта, но и с менталитетом носительниц самого недуга. Склероатрофический лишай, о котором мы будем говорить, как правило, сомнительная прерогатива женщин постменопаузального возраста, которые стесняются посоветоваться с врачом и списывают изменения половых органов на «старость». Зачастую они обращаются за помощью, только когда симптомы болезни не дают покоя, что означает уже выраженные изменения в области вульвы. На этом этапе лечение серьёзно затруднено. И напротив, вовремя установленный диагноз и обоснованная терапия существенно облегчают жизнь женщинам старшей возрастной группы.

Очевидно, что улучшить ситуацию могут активный поиск, ранняя диагностика и современное лечение дистрофических заболеваний вульвы. Однако все ли специалисты сегодня готовы грамотно оказать такую помощь?

Неопухолевые поражения, хронические дистрофические заболевания, крауроз, лейкоплакия, вульварная дистрофия, склероатрофический

лишай, склерозирующий лишай, болезнь «белых пятен» — и это ещё далеко не полный перечень терминов, которые раньше использовали для обо-

И стар, и млад

значения доброкачественных заболеваний вульвы. Изобилие терминов приводило к немалой путанице. Зачастую разными названиями обозначали одно и то же патологическое состояние либо одним термином именовали вовсе неодинаковые заболевания.

Однако 1993 год стал переломным в терминологии, а значит, и в лечении заболеваний этой локализации. К тому времени у специалистов, действительно разбирающихся в проблематике, лопнуло терпение, и Международными обществами — по изучению болезней вульвы и влагалища (ISSVD), а также по гинекологическим болезням (ISGP) — было решено создать новую классификацию нераковых заболеваний вульвы, отталкиваясь от морфологических изменений тканей. Были выделены **две группы** заболеваний¹:

- доброкачественные поражения вульвы;
- вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN).

К первой группе, то есть к доброкачественным поражениям, отнесли три состояния:

- склероатрофический лишай (склерозирующий лишай, крауроз вульвы, *lichen sclerosus*);
- плоскоклеточную гиперплазию (гиперпластическую дистрофию, *squamous cell hyperplasia*);
- смешанную дистрофию (сочетание склероатрофического лишая и плоскоклеточной гиперплазии).

Сочетание плоскоклеточной гиперплазии с VIN в этой классификации определили как промежуточное состояние — гиперпластическую дистрофию с атипией.

Факторы риска неопухолевых заболеваний вульвы хорошо изучены и известны практикующим врачам:

- постменопауза и укорочение репродуктивного периода (позднее менархе, ранняя менопауза);
- гипоэстрогенизм;
- хронические воспалительные заболевания гениталий, а также ВПЧ-инфекция;
- цервикальная интраэпителиальная неоплазия (*cervical intraepithelial neoplasia*, CIN);
- сахарный диабет, ожирение;
- несоблюдение правил интимной гигиены.

Самое частое доброкачественное заболевание — склероатрофический лишай. По данным клиник, специализирующихся на подобных заболеваниях, на его долю приходится четверть (25%) всех поражений вульвы². Суть этого патологического состояния состоит в выраженной дистрофии кожи преимущественно аногенитальной зоны — у 85–93% больных. В остальных случаях — гораздо реже — участки склероатрофического лишая обнаруживают на коже верхней части тела, плечах и груди. Вопреки расхожему мнению слизистая оболочка влагалища остаётся интактной — патологический процесс останавливается в области преддверия влагалища³.

[Рак развивается менее чем у 5% женщин со склероатрофическим лишаем, однако признаки этого заболевания обнаруживают у 60% больных с диагностированным плоскоклеточным раком вульвы.]

Известно, что женщины страдают склероатрофическим лишаем в 10 раз чаще мужчин⁴, причём специалисты отмечают два пика клинической манифестации заболевания: в детском возрасте и в период постменопаузы, то есть во время возрастного дефицита стероидных гормонов, и в первую очередь эстрогенов².

Что касается малигнизации, то рак развивается менее чем у 5% женщин со склероатрофическим лишаём, однако признаки этого заболевания обнаруживают у 60% больных плоскоклеточным раком вульвы². Соответственно, *lichen sclerosus* принято считать **необлигатным предраком**.

Споры продолжаются

Временная связь склероатрофического лишая с гипоэстрогенизмом очевидна. Что же касается точного механизма патогенеза, то существует несколько различных теорий, и в каждой есть как аргументы, так и противоречия. Обилие теорий — верный признак того, что точного представления о причинах бо-

лезни до сих пор нет. Ни одна из них (дисгормональная, вирусная, инфекционная, генетическая, нейрогенная, аутоиммунная, нейроэндокринная) не может в полной мере объяснить патологические изменения, происходящие с кожей вульвы⁵.

В клинических рекомендациях по ведению пациентов со склерозирующим лихеном, разработанных Британской ассоциацией дерматологов на основе анализа современных доказательных исследований, это заболевание считают **аутоиммунным воспалительным дерматозом**³. И в подтверждение тому приведено немало доводов. В первую очередь бросается в глаза, что при склероатрофическом лишае чаще выявляют другие аутоиммунные состояния (до 28%)⁶

(например, поражения щитовидной железы вдвое превышают общепопуляционные значения, достигая 16%) и высокий уровень тканеспецифических аутоантител (у 42% больных)⁷. Исследователи отмечают также достоверную статистическую связь с присутствием антигенов 2-го класса системы гистосовместимости (HLA)⁸. Затем, у таких пациенток в 10 раз чаще выявляют аутоантитела к белку экстрацеллюлярного матрикса (ECM1) — 74% против общепопуляционных 7%⁹. И наконец, у трети женщин со склерозирующим лихеном обнаруживают антитела к базальной мембране кожи (BMZ)¹⁰.

Конечно, нельзя исключить и наследственный фактор. Минимум 12% пациентов имеют семейную историю этого заболевания¹¹. Вероятно, наследуемые нарушения иммунитета могут по-разному проявлять себя, потому что наличие склероатрофического лишая у ближайших родственников повышает вероятность не только этого, но и любых других аутоиммунных состояний.

Дискутабельной остаётся этиологическая связь склероатрофического лишая с перенесённым боррелиозом (*Borrelia*

burgdorferi)¹². Также интерес представляет роль вируса Эпштейна—Барр — его выявляют в каждом четвёртом биоптате поражённой ткани вульвы (26%)¹³. Ещё более вероятной инфекционной причиной следует считать ВПЧ, обладающий тропностью к плоскому эпителию. По данным Е.В. Степановой⁷, у 64% пациенток склероатрофический лишай в постменопаузе развивается на фоне ВПЧ, а наибольшую значимость имеют серотипы 58 и 83. И хотя уже проявляется что-то об инфекционном аспекте этиологии, однако эта тема ещё ждёт своих исследователей.

Прогрессирование заболевания напрямую связано с **воспалительным** фактором. Недаром в гистологических образцах отмечают отёк и лимфогистиоцитарную инфильтрацию субэпидермальных отделов кожи. И «подкрепляется» патологический процесс типичными для постменопаузы метаболической иммуносупрессией и нарушением репаративных процессов.

Что касается **осложнений** склеротрофического лишая, то здесь на первый план выступает местный инфекционный процесс³. У пациенток, получавших неоднократные курсы симптоматического лечения, очень часто нормоценоз половых органов нарушен: грибы рода *Candida* выявляют у 52%, бактериальную инфекцию — у 13% женщин¹⁴. Кандидозная инфекция в целом — «верный попутчик» различных дистрофических болезней вульвы: она присутствует у 75% пациенток и практически во всех случаях значительно усугубляет течение заболевания¹⁵.

[В пользу аутоиммунной природы заболевания говорит тот факт, что у пациенток в 10 раз чаще выявляют аутоантитела к белку ЕСМ — 74% против общепопуляционных 7%.]

Есть небезосновательные аргументы и у сторонников теории **гипоэстрогенизма** как лидирующего фактора в возникновении склероатрофического лишая. Ведь болеют преимущественно женщины в постменопаузе, тогда как известно, что с 30 лет стероидогенез неуклонно снижается — на 1–3% в год — и к 50 годам уменьшается минимум на 20%. Значит, большинство случаев склероатрофического лишая протекает на фоне гипоэстрогении. По другую сторону репродуктивного периода — в юности — болезнь настигает девочек в препубертатном периоде, когда содержание эстрогенов и эстрогенная насыщенность органов-мишеней так же низки. И как раз с возрастным повышением уровня эстрадиола у них отмечают регресс патологических очагов¹⁶.

Существует предположение о роли вульварных **рецепторов к стероидным гормонам**. В норме рецепторы к эстрогенам ответственны за гидратацию кожи и необходимый для её тургора уровень коллагена и гликозаминогликанов¹⁷. В постменопаузе основной пул рецепторов к эстрогенам и прогестерону у всех женщин, и больных, и здоровых, сконцентрирован в

базальном слое эпидермиса тканей вульвы. Однако у пациенток с дистрофическим поражением вульвы в первые 5 лет постменопаузы концентрация эстрогеновых рецепторов падает наиболее интенсивно¹⁸.

Специалисты Лестерского университета (Великобритания) отмечают выраженный **дисбаланс различных типов** эстрогеновых рецепторов в коже вульвы при склероатрофическом лишае¹⁹. В фибромускулярном слое чувствительных клеток α -типа практически не было. Их место занимали β -эстрогеновые рецепторы, в норме не присущие ткани этой локализации. Авторы предполагают, что описанное нарушение может играть важную роль в патогенезе склероатрофического лишая.

Найти без подсказки

Склерозирующий лишай у женщин достаточно агрессивен — как правило, без лечения он прогрессирует и рецидивирует. Начинается заболевание с изменения цвета половых органов: на коже вульвы возникают небольшие белые гладкие блестящие пятна. Чаще всего они локализованы в верхней трети вульвы, около клитора, либо в перианальной области — в местах, которые подвержены частому трению. Постепенно количество и размер пятен увеличиваются, они становятся симметричными и вскоре сливаются в классический «крауротический треугольник». Его вершина обращена к лонной дуге, а основание и боковые стороны образованы верхними третями половых губ. Также первый очаг склероатрофического лишая может появиться в области шрама после эпизиотомии³.

К сожалению, начало заболевания **не отмечено** никакими ощущениями, а зуд — наиболее яркая и характерная жалоба при склероатрофическом лишае — появляется гораздо позже. До того времени, на стадии депигментации и истончения эпидермиса, можно наблюдать так называемый феномен «молчаливой атрофии» — состояние, которое **может и должен увидеть** гинеколог при тщательном осмотре наружных половых органов.

Следующей стадией изменений кожи становится **лихенизация** (гипертрофия эпидермиса с утолщением и шелушением кожи, подчеркнутым её рисунком). В этот период возникают парестезии — ощущения покалывания, «ползающих мурашек», — которые в скором времени сменяются классическим симптомом склероатрофического лишая: ярко выраженным длительным зудом, усиливающимся в ночное время. Его причиной служат, во-первых, нарушенная работа системы «ацетилхолин—холинэстераза», а во-вторых, изменения рецепторного аппарата вульвы. Выраженный зуд провоцирует расчёсы и травматизацию вульвы (часто во сне, неосознанно), а это, в свою очередь, снова вызывает зуд. Получается замкнутый круг, который таит в себе одну из причин прогрессирования болезни: хроническая травма, ответная воспалительная реакция и рубцевание тканей. У женщин, испытывающих аногенитальный зуд многие месяцы и даже годы, происходит истощение нервной системы, возможны тяжёлые нервно-психические расстройства, вплоть до утраты трудоспособности⁵.



Рис. 1. Пациентка П., 32 года. Склероатрофический лишай, стадия склероза. Диагноз впервые поставлен в 2008 году по месту жительства. Получала нерегулярно кортикостероиды, обратилась в НЦАГиП в мае 2015 года.

На фоне воспаления и отёка тканей прогрессируют склероз и атрофия наружных половых органов, что уже, по сути, означает потерю структуры вульвы и редукцию её тканей. Вульва легко травмируется, возникает диспареуния. Складки половых губ уплощаются и сглаживаются, клитор и малые половые губы определить практически не удаётся, так же как и линию Гарта, из-за выраженного склероза тканей вход во влагалище сужается, уменьшаются размеры преддверия влагалища и наружного отверстия мочеиспускательного канала. У половины женщин со склерозирующим лихеном вульвы очаги дистрофии образуются и на других участках тела. Именно поэтому необходим тщательный осмотр всего кожного покрова, а также слизистой оболочки полости рта².

Диагностика «на глазок»?

Диагностика склероатрофического лишая, особенно на ранних этапах, когда нет специфических жалоб и проявлений, представляет определённые сложности. С одной стороны, диагноз можно установить по выраженным признакам заболевания. С другой, важно помнить, что категорически неправильно опираться лишь на один симптом — лейкоплакию, потому что наличие белых пятен на вульве **не патогномонично** для одного лишь склерозирующего лишая.

Комплекс диагностических исследований включает^{1,2,7}:



Рис. 2. Пациентка Ч., 50 лет. Менструальный цикл сохранён. До (а, б) и после (в, г) лечения: а, б — стадия атрофии, начальная стадия склероза; в, г — положительная динамика после лечения «Овестинорм», одна доза крема на область вульвы 14 дней, затем одна доза крема 2 раза в неделю (понедельник и четверг). Лечение в настоящее время продолжает, вопрос о лечении лазером с DP-импульсом будет решён после осмотра через 2 мес.



Рис. 3. Пациентка К., 55 лет. Постменопауза 1 год. Первичный приём 08.02.2015 года с проведением визуального осмотра (а) и флуоресцентной диагностики (б). Диагноз выставлен по месту жительства в Калуге в мае 2015 года, биопсия подтвердила диагноз. Сопутствующий диагноз: гипотиреоз, медикаментозная компенсация.

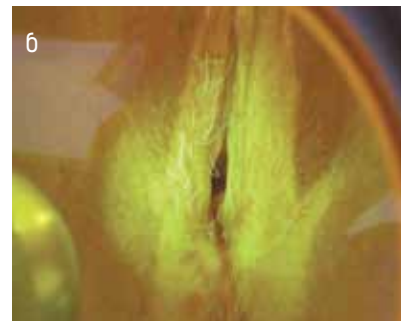


Рис. 4. Пациентка Т., 45 лет. Год назад диагностирован склероатрофический лишай. Лечение не получала. Первичный приём: внешний осмотр (а), флуоресцентная диагностика (б).

- карту вульвы (графическое отображение изменений) и фоторегистрацию при каждом приёме;
- вульвоскопию и Шиллер-тест;
- флуоресцентную диагностику (при возможности), чтобы чётко дифференцировать границы поражения;
- исследование биоценоза вульвы с помощью ПЦР-диагностики и культуральных методов;
- ВПЧ-типирование с определением типа вируса и вирусной нагрузки;
- цитологический анализ соскоба с поверхности вульвы;
- морфологическое исследование — для уточнения диагноза, дифференциальной диагностики с плоскоклеточной гиперплазией и исключения VIN.

Гистологический анализ биоптата рекомендуют выполнять в сложных для диагностики случаях. Британская ассоциация дерматологов рекомендует³ полное морфологическое (цито- и гистологическое) исследование при:

- подозрении на неопластические изменения;
- отсутствии положительного эффекта от адекватного лечения — перед назначением терапии второй линии;
- экстрагенитальной локализации очагов с подозрением на склеродермию;
- пигментации очагов, подозрении на меланому.

Патоморфологи отмечают следующие **микроскопические признаки** склероатрофического лишая: утрату межсосочковых клиньев эпидермиса, гомогенность поверхностного слоя дер-

мы, её отёк и фиброз, уменьшение васкуляризации, неоднородность волокон коллагена²⁰.

Согласно самым свежим научным данным, иммуногистохимическое исследование определяет содержание коллагена разных типов, не только I, II, но и V, а также фиксирует уменьшение плотности эластических волокон и уровня ЕСМ1²¹. Не исключено, что **коллаген V** типа, которого становится больше, служит триггером в развитии склерозирующего лишая. А вот снижение уровня ЕСМ1 хотя и выступает симптомом склероатрофического лишая, однако прогностически благоприятно в отношении малигнизации, поскольку при эпителиальных онкологических процессах этот иммуногистохимический параметр, наоборот, возрастает.

Важно помнить, что даже патоморфолог не всегда может прояснить ситуацию, ограничиваясь описанием неспецифических изменений, которые, конечно, могут быть характерны для склероатрофического лишая и не исключают этого диагноза²².

Основные заболевания, с которыми необходимо **дифференцировать** склероатрофический лишай:

- плоский лишай (при *lichen planus* процесс распространяется на слизистую оболочку влагалища);
- витилиго (не вызывает зуда);
- плоскоклеточная гиперплазия;
- вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN) — гистологический анализ обязателен!



[Начало заболевания не отмечено никакими ощущениями, а зуд — наиболее яркая и характерная жалоба при склероатрофическом лишае — появляется гораздо позже. До того времени можно наблюдать так называемый феномен «молчаливой атрофии» — состояние, которое может и должен увидеть гинеколог.]

Чаще всего приходится различать склерозирующий лишай и плоскоклеточную гиперплазию. Сделать это можно как при макро-, так и при микроскопической оценке (трудности могут быть лишь в случаях смешанной дистрофии вульвы). Оба этих заболевания вызывают зуд вульвы, однако при плоскоклеточной гиперплазии макроскопически видно, что кожа толстая, белесоватая или жёлтая, сохранены складки вульвы и нет явного сужения входа во влагалище, то есть отсутствуют признаки лихенизации и склероза. Также и микроскопически: для гиперплазии характерно утолщение эпителия с акантозом и гиперкератозом, поэтому и риск дисплазии выше (до 10%). Кроме того, при склероатрофическом лишае, в отличие от плоскоклеточной гиперплазии, возникают отёк и гиалиноз поверхностных слоёв кожи²³.

Многозадачная терапия

Задачи лечения склероатрофического лишая очевидны: ликвидировать местное воспаление, улучшить трофику тканей, купировать зуд и снять психоэмоциональное напряжение, которое в той или иной мере есть у всех пациентов.

Основным подходом к лечению склерозирующего лишая у женщин следует считать **консервативную терапию**. Хирургические и физиохирургические методы (фотодинамическая, криотерапия, лазерная вапоризация) для широкого применения не рекомендованы. Однако при сочетании склероатрофического лишая с раком или предраком (неоплазиями) вульвы оперативное лечение, конечно, показано^{2,4}. Хирургическое восстановление анатомических структур при стенозе входа во влагалище, синехиях половых губ зачастую малоэффективно, особенно при выраженных склероатрофических изменениях тканей⁷.

Традиционное **симптоматическое** медикаментозное лечение представлено большим спектром препаратов, однако в целом следует признать: оно малоэффективно².

Закономерно, что без чётких представлений об этиологии и патогенезе склероатрофического лишая разработать единый подход к лекарственной терапии

невозможно. Сторонники теории недостатка половых стероидов настаивают на необходимости компенсировать их дефицит, прежде всего эстрогенами. Напротив, специалисты, которые склонны считать склероатрофический лишай аутоиммунным воспалительным дерматозом, готовы отказаться от всех прочих лекарств в пользу глюкокортикоидов.

первой линии полипотентные глюкокортикоидные мази^{2,3,4,7,24–28}. Эти средства обладают выраженным противовосудным, противовоспалительным, десенсибилизирующим, фибростатическим и анальгезирующим эффектами. Наиболее обширную доказательную базу (уровень доказательности В) имеет мазь, содержащая 0,05% **клобетазола пропионата**^{3,23,27}. Её

[Многие современные европейские клинические рекомендации называют препаратами первой линии для лечения склероатрофического лишая полипотентные глюкокортикоидные мази.]

Сегодня мы становимся свидетелями меняющихся подходов к гормональному лечению склероатрофического лишая. Ассоциация дерматологов Великобритании и Европейская академия дерматологии и венерологии, опираясь на многочисленные исследования со всего мира, выпустили клинические рекомендации, в которых призвали считать препаратами

наносит на кожу вульвы (в 1-й месяц лечения ежедневно на ночь, затем ещё 4 нед через день, в дальнейшем возможно снижение дозы в зависимости от клинического эффекта)³. В 2015 году австралийские специалисты наряду с купированием симптомов склероатрофического лишая отметили ещё одну важную особенность местной терапии глюкокор-

Дифференциальная диагностика склерозирующего лишая и плоскоклеточной гиперплазии²³

Признак	Диагноз	
	Склерозирующий лишай	Плоскоклеточная гиперплазия
Жалобы	Зуд	—
Осмотр	Кожа тонкая, жёлтая, пергаментная, легко травмируется	Кожа толстая, белая или жёлтая
	Складки уплотняются	Складки сморщиваются, может быть пятнистость кожи
	Сужение входа во влагалище	Нет явного сужения входа во влагалище
	Нет подкожно-жировой клетчатки	—
Морфология	Эпидермис тонкий, с нормальным или слегка утолщённым роговым слоем	Эпидермис утолщён в результате акантоза и гиперкератоза
	Сосочковый слой сглажен	Сосочковый слой растянут
	Отёк поверхностных слоёв собственно кожи, гиалиноз последнего слоя	Отёк не выражен
	Глубокие слои собственно кожи содержат клетки, свидетельствующие о хроническом воспалении	
	Атипия клеток встречается редко	Дисплазия у 10% пациенток

тикондами. Исследуя многолетнюю историю заболеваний 507 женщин, они доказали, что длительное лечение этими препаратами способно предотвращать плоскоклеточный рак и неоплазию. Без такой терапии малигнизация происходит у 4,7% пациенток²⁶.

В 2015 году опрос канадских врачей, занимающихся лечением склерозирующего лишая²⁷, показал, что большинство (85%) назначают как препарат первой линии клотетазола пропионат. Длительную терапию этого заболевания рекомендуют 64% специалистов. Это особенно важно с учётом новых данных

бор этого гормона обусловлен некоторыми особенностями его метаболизма. Дело в том, что эстриол — гормон короткого действия и имеет наименьшее из всех эстрогенов системное влияние³⁰. Он находится в клетке не больше 4 ч, избирательно действуя именно на эпителий вульвы, влагалища и мочеиспускательного канала, вызывая его созревание, и не стимулирует рост эндометрия. Локальное применение эстриола оказывает положительный эффект и на обязательную спутницу постменопаузы — вульвовагинальную атрофию. В России зарегистрирован единственный оригинальный

ставляют ретиноиды — системные и местные, а также ингибиторы кальциневрина, однако крупных исследований на эту тему пока нет³. Существуют указания на положительные результаты лечения некоторыми противопсориастическими средствами — вероятно, багаж научных знаний по этим темам в ближайшем будущем будет пополнен³¹.

На облегчение самочувствия пациенток с дистрофическим поражением вульвы рассчитано также **немедикаментозное лечение**. Применяют иглорефлексотерапию (ультразвук, УФО пояснично-крестцовой зоны в эритемных дозах). Трофические процессы в тканях вульвы улучшает низкоинтенсивное лазерное излучение в красном ($\lambda=632,8$ нм) или инфракрасном ($\lambda=0,98$ мкм) диапазоне³². Перспективны в лечении тяжёлых форм склероатрофического лишая малоинвазивные лазеры с фракционным режимом и DR-импульсом. Такое воздействие позволяет «донести» выраженное дефибрирующее и трофотропное действие лазера в подслизистые ткани вульвы и поражённые слои кожи, стимулируя неокollaгеноз и образование эластических волокон³³. Однако эти методы также требуют дальнейших исследований — оценки результатов, в том числе отдалённых, и частоты рецидивов.



Несмотря на старательные поиски в областях патогенеза и лечения склероатрофического лишая, пока у врача нет идеальной схемы для полного купирования симптомов заболевания, предотвращения осложнений и поддержания нормальной анатомии вульвы (хотя успехи современной гормональной терапии налицо). Несомненно, важно выявить заболевание и начать терапию как можно раньше — до стадии склероза тканей, не допуская тяжёлых симптомов лихенизации и утраты структуры вульвы. К сожалению, нарушения часто выявляют с запозданием, несмотря на то что ключ к диагностике склероатрофического лишая — тщательный осмотр вульвы (даже при отсутствии жалоб со стороны пациентки) — находится в руках гинеколога. **SP**

[Эстрогены не только способствуют пролиферации эпидермиса, но и обладают мощным трофическим эффектом, стимулируют образование коллагена и синтез эластина в ткани кожи вульвы.]

о способности глюкокортикоидов предотвращать малигнизацию. Тем не менее масштабных исследований, посвящённых безопасности именно длительной терапии этими препаратами, пока нет, и напротив, существуют публикации о риске такого лечения. Возможен целый спектр **осложнений**: атрофия непоражённых заболеванием тканей вульвы, формирование стрий, снижение иммунитета и, как следствие, манифестация кандидоза, герпетической инфекции, ВПЧ. Не исключено и системное действие глюкокортикоидов^{7,22}.

По мнению сторонников теории гипоэстрогенизма, дистрофические и атрофические расстройства, обусловленные гипогонадизмом, следует лечить эстриолсодержащими препаратами. Их применение в комплексной терапии склероатрофического лишая патогенетически обосновано, особенно на фоне генитоуринарного синдрома в постменопаузе. Воздействуя на рецепторы к эстрогенам в соединительной ткани кожи и в эндотелии сосудов вульвы, эстрогены не только способствуют пролиферации эпидермиса, но и обладают также трофическим эффектом, стимулируют образование коллагена и синтез эластина²⁹.

В рутинную практику некоторых отечественных клиник по-прежнему входит местная терапия **эстриолом**. Вы-

препарат эстриола — крем «Овестин». В его состав входит увлажняющий компонент, который благоприятно воздействует на истончённый эпителий влагалища и вульвы и способствует более быстрому заживлению поражённых тканей. Препарат рекомендован в качестве пред- и послеоперационной терапии у женщин в постменопаузе при хирургических вмешательствах влагалищным доступом.

Возможности локальной гормональной терапии при склероатрофическом лишае уже давно интересуют исследователей, и результаты лечения оказывались оптимистичными¹⁸: улучшение — примерно у 2/3 больных, при этом наибольший эффект — у пациенток с высоким уровнем минеральной плотности костной ткани, длительностью постменопаузы до 5 лет и достаточным содержанием эстрогеновых рецепторов в тканях вульвы. Однако даже при низком уровне рецепторов у 51,7% женщин был отмечен отсроченный (через 3–4 мес) положительный эффект терапии.

При лечении склероатрофического лишая применяют смягчающие кожу средства, однако их можно рассматривать лишь как добавочные к терапии гормонами, поскольку они лишь временно уменьшают сухость гениталий². Потенциальные возможности терапии пред-

Библиографию см. на с. 162–167.

Овестин®

счастье зрелой жизни!

Эстриол



Овестин помогает устранить симптомы, вызванные дефицитом эстрогенов в период менопаузы:



Сухость¹



Жжение¹



Недержание¹

крем и свечи



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

¹ Инструкция по медицинскому применению Овестин свечей и крем
Свидетельство о регистрации:
П N013327/01 П N013327/02 ООО «Аспен Хэлс» 22.07.2014
01-2015-OVE-01-2017-RUS-058-SS

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ЧТО и требовалось
доказать

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Хлыбова С.В., Ипастова И.Д. Влияние гомоцистеина на здоровье и репродукцию. Современный взгляд // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №4 (27). — С. 101–108.

король пакостей

Влияние гомоцистеина на здоровье и репродукцию:
современный взгляд



Авторы: Светлана Вячеславовна Хлыбова, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии Института профессионального образования Кировской ГМА (Киров); Ирина Дмитриевна Ипатова, StatusPraesens (Москва)

Более 80 лет минуло с тех пор, как был открыт гомоцистеин, однако тесное знакомство с его истинным характером произошло совсем недавно. Справочник научных открытий, связанных с гомоцистеином, за последние 10–15 лет, пожалуй, мог бы включить по меньшей мере несколько томов: количество научных публикаций за этот сравнительно небольшой отрезок времени в 7 раз превысило общую численность работ по гомоцистеину за большую часть его истории. Сегодня гомоцистеин поднялся на пик научного интереса, получив статус **предиктора «проблем со здоровьем»**^{1,2}. Как выяснилось, более чем заслуженно.

Нынешние представления о пагубном влиянии гомоцистеина вышли далеко за рамки сердечно-сосудистых заболеваний, в этиологии которых, возможно, этому загадочному веществу принадлежит едва ли не более значимая роль, чем всемирно известной «страшилке» **холестерину**. Современная концепция о роли гомоцистеина в развитии заболеваний основана на его **системном (!)** влиянии на организм с запуском огромного множества патогенетических механизмов; в их числе — эндотелиальная дисфункция, протромботический эффект, нарушение генной экспрессии и даже прямое токсическое действие на нервные клетки^{1,2}...

Некогда известный всего лишь как побочный продукт одной из миллиона химических реакций, ежеминутно протекающих в человеческом организме, гомоцистеин сегодня — чрезвычайно модный предмет научных исследований и пристального интереса. О нём и, в частности, о его влиянии на организм и на репродукцию и пойдёт речь в настоящей статье.

Для начала немного исторической справки. Гомоцистеин — серосодержащая **аминокислота**, которая не поступает в организм с пищей, но образуется при превращении поступающего с белками **метионина*** в **цистеин** и, по существу, выступает **побочным продуктом** этой химической реакции.

Впервые гомоцистеин получил в 1932 году известный химик, нобелевский лауреат Винсент де Виньо

(Vincent du Vigneaud)³. Изучая состав гормона инсулина, химик открыл его белковую природу, а впоследствии, ставя опыты с выделенными из инсулина аминокислотами (он обработал метионин серной кислотой), обнаружил совершенно новое соединение. За большое сходство его химического строения с уже известным на тот момент цистеином (за одним лишь отличием — дополнительной метиленовой группой —CH₂)

* Метионин — одна из восьми незаменимых аминокислот в организме, единственным источником которой выступает пища, а именно продукты животного происхождения, прежде всего мясо, молочные продукты, особенно творог и яйца. Биологические роли метионина разнообразны, но все как одна значительны: эта аминокислота выступает строительным материалом для органов и тканей, ферментов и гормонов, участвует в образовании нейромедиаторов, передающих нервный импульс от одной нервной клетки к другой.

[Если прежде ГГЦ рассматривали как причину отдельных заболеваний, то сегодня мнение исследователей прямо противоположно: гомоцистеин оказывает системное влияние на организм.]

исследователь нарёк новоиспечённое соединение **гомоцистеином** (*homos* в переводе с греческого — равный, одинаковый)³.

Впрочем, под пристальным вниманием гомоцистеин оказался гораздо позже, когда между некоторыми заболеваниями и высоким содержанием этой аминокислоты в организме стали проследивать отчётливую связь. Первой ласточкой стал случай обнаружения гомоцистеина в высоких концентрациях в моче умственно отсталых детей (1962), затем выяснилось, что множественные **поражения сосудов и тромбозы**, приведшие к ранней смерти в возрасте до 30 лет, были ассоциированы с повышенным содержанием этого вещества в крови (1964)⁴. Позже высокие сывороточные концентрации гомоцистеина были найдены также у больных **прогрессирующим атеросклерозом** и пациентов с нарушением **свёртываемости крови** (конец 1960-х)⁴.

С момента открытия гомоцистеина прошло уже более 80 лет: за это время интерес к нему то вспыхивал, распалённый случайным обнаружением связи между этим соединением и определённым заболеванием, то за неимением новых данных вновь угасал. Однако со второй половины 1990-х годов интерес **разгорелся** с новой силой, да так, что проблема гипергомоцистеинемии (ГГЦ) до сих пор вызывает у исследователей настоящий азарт.

Лучше мало,
чем много

Современные представления о вреде избыточного содержания гомоцистеина в крови далеко ушли от более ранних, бытовавших на заре научного интереса к этой аминокислоте. Если прежде нарушенный метаболизм гомоцистеина рассматривали как причину **отдельных** заболеваний, например пороков цент-

ральной нервной системы*, то сегодня мнение исследователей прямо противоположно — нарушение обменных процессов этого соединения оказывает **системное** влияние на организм.

Об этом наглядно свидетельствует длинный, но далеко не полный список патологических состояний и заболеваний, связанных с нефизиологично высоким уровнем гомоцистеина в организме.

- Болезни сердечно-сосудистой системы^{1,5}, в том числе артериальная гипертензия⁶.
- Нейродегенеративные заболевания⁷.
- Аутоиммунные состояния^{1,2}.
- Инсулинорезистентность^{8,9}.
- Гиперандрогенизм¹⁰.
- Гиперлипидемия⁹.
- Хронические болезни почек, в том числе гломерулонефрит, пиелонефрит, нефропатия^{11–14}.
- Ожирение, фиброз печени.
- Снижение минеральной плотности костной ткани¹⁵.
- Акушерские осложнения и пороки развития плода (см. далее).

Приведённый перечень — пока всего лишь **«рабочая версия»** возможных неблагоприятных событий, ассоциированных с ГГЦ. В настоящее время, к примеру, активно изучают её связь с **канцерогенными процессами**, при том что этот вопрос, казалось бы, однажды уже был решён.

Напомним предысторию: по итогам крупнейшего обзорного исследования 2011 года (Дания) с общим количеством участников около 170 тыс. авторы резюмировали: «...повышенные уровни гомоцистеина в плазме крови **не связаны с риском** рака любой локализации с поправкой на возраст»¹⁶. Однако в дальнейших исследованиях было показано, что возросшие концентрации гомоцистеина всё-таки вносят определё-

* Ещё более частный пример — дефект закрытия нервной трубки у новорождённого, если его мать во время беременности имела нарушенный метаболизм гомоцистеина.

нный вклад в прогрессирование рака прямой кишки¹⁷, молочных желёз¹⁸, colorectal рака^{19,20}. Дополнительные противоречия внёс недавний метаанализ 2015 года (Китай), объединивший 83 исследования и 36 тыс. человек: результаты показали, что **общий риск рака связан с повышенным уровнем сывороточного гомоцистеина**²¹. Одним словом, участвует гомоцистеин в развитии онкогенных процессов или нет — вопрос пока ещё **спорный**.

Однако в целом, учитывая связь нефизиологичного содержания гомоцистеина в организме с различными патологическими состояниями, многие исследователи считают гомоцистеин **индикатором** морфофункционального состояния организма. И основания для этого, нужно сказать, существуют весьма внушительные.

Страдают все — гены,
сосуды, нейроны...

Многоликость патологических проявлений избыточного содержания гомоцистеина в организме обусловлена разнообразными патогенетическими механизмами, которые запускают это вещество: одни из них известны сравнительно давно, другие были открыты лишь недавно и создали немало шума.

Гомоцистеин
и молчание генов

Одним из таких сенсационных открытий оказалось умение гомоцистеина **подавлять экспрессию генов**, заставляя их **«замолчать»** и не давая генетической информации реализоваться в нужное время^{22–25}.

Для большей ясности следует напомнить, что все клетки человеческого организма имеют **один и тот же набор генов**, при этом в каждой из них гены работают совершенно по-разному. (Это, кстати, объясняет, почему, несмотря на генетическую однородность, одни клетки организма не похожи на другие.) Клетки не используют всю содержащуюся в их хромосомах генетическую информа-

цию: гены «включаются» и «выключаются», а работа генома каждой клетки напоминает симфонический оркестр, музыканты в котором вступают каждый в нужное время, а когда их партия закончена, опускают инструмент.

Известны несколько механизмов выключения генов, и гомоцистеин, как выяснилось, способен вмешиваться в геном и нарушать экспрессию генов, в том числе ответственных за **провоспалительные** и **проапоптозные** функции²²⁻²⁵. Таким образом, нарушая естественную регуляцию генов, гомоцистеин становится патогенетической основой не только **аутоиммунных**, но и, как полагают многие исследователи, **раковых заболеваний**.

Гомоцистеин и повреждение эндотелия

Ещё один механизм неблагоприятных влияний гомоцистеина заставил пересмотреть устоявшиеся взгляды на этиологию сосудистых заболеваний и даже несколько **усомниться** в роли некогда традиционных факторов риска, а именно: повышенного артериального давления, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, избыточной массы тела и гиподинамии.

Ещё в 2011 году эксперты ВОЗ резюмировали²⁶, что эти факторы не могут в полной мере объяснить развитие сосудистых заболеваний, в особенности у молодых. А вот **недостающим звеном** патогенеза, как выяснилось в дальнейшем, оказался именно **избыток гомоцистеина**^{5,27,28}.

Установлено, что при повышенном уровне гомоцистеина в крови частота сердечно-сосудистых болезней существенно возрастает^{5,27,28,29}.

- **Цереброваскулярные заболевания:** при высоком содержании гомоцистеина в крови их риск выше более чем в 2 раза, чем при нормальном уровне этой аминокислоты. В частности, опасность инсульта с ростом уровня гомоцистеина на каждые 25% увеличивается на 20%.

- **Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей:** в условиях ГПЦ риск возрастает в 5–6 раз.
- **Коронарные заболевания:** риск увеличивается в среднем на 70% с повышением уровня гомоцистеина на 5 мкмоль/л.
- **Тромбоэмболические осложнения:** при уровне гомоцистеина в плазме крови выше 13,5 мкмоль/л риск венозного тромбоза растёт в 7 раз, сочетанного тромбоза артерий и вен — в 15 раз, повторного тромбоза сосудов — в 4–5 раз.

Патогенез сердечно-сосудистых заболеваний запускается при окислении гомоцистеина с последующим образованием активных радикалов кислорода, которые, циркулируя по кровеносному руслу, не только повреждают **эндотелий сосудов**, но и увеличивают **свёртываемость крови** за счёт прямого воздействия на протромботические факторы^{5,27-29}.

По современным представлениям, в генезе **атеросклероза** ведущим триггером выступает не только холестерин, но и гомоцистеин. В условиях агрессивного оксидативного стресса, возникающего в связи с окислением гомоцистеина и образованием свободных радикалов, интима сосудов повреждается, а окисленные ЛПНП беспрепятственно проникают в неё. Так формируется **атеросклеротическая бляшка**.

Именно поэтому сегодня ряд авторов даже предлагают заменить «холестериновую» теорию возникновения атеросклероза «гомоцистеиновой».

Гомоцистеин и гибель нейронов

Ещё один неблагоприятный эффект гомоцистеина — **нейротоксический**⁷. Оказалось, что молекула гомоцистеина настолько похожа на молекулу **глутамата** (медиатора, ответственного за передачу нервного возбуждения в синапсах), что она может связываться с глутаматными рецепторами нейронов. В результате такой подмены происходит избыточная активация



© taresov_vl / istockphoto.com

ция нервных клеток, и в них накапливаются свободнорадикальные соединения (молекулярные механизмы этого события детально представлены в научной литературе), приводящие к гибели нейронов⁷.

Цитотоксическое действие гомоцистеина не ограничивается нервной тканью — отрицательные эффекты этого соединения распространяются и на другие системы⁷. Наличие глутаматных рецепторов не только в нервной ткани, но и в некоторых клетках иммунной системы, и в частности в лимфоцитах, делает её потенциальной мишенью для гомоцистеина.

Беременная с гипергомоцистеинемией — ситуация SOS

Поскольку гомоцистеин активно участвует в патогенезе различных заболеваний, не удивительно, что и беременность, протекающая на фоне его избыточного присутствия в организме, также не будет лишена трудностей.

К акушерским и перинатальным осложнениям, тесно связанным с ГГЦ, сегодня относят следующие.

- Невынашивание беременности: риск возрастает в 7 раз^{30,31}.
- Преэклампсия: вероятность повышена в 13,5 раза^{32,33}.
- Фетоплацентарная недостаточность, обуславливающая хроническую гипоксию и гипотрофию плода, а также «гарантирующая» низкую массу тела при рождении, ослабленный функциональный резерв жизнеобеспечивающих систем и осложнения периода новорождённости^{34,35}.
- Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты³⁴.
- Пороки развития плода^{36,37}.
- Бесплодие^{30,31}.

Причастность гомоцистеина к акушерским осложнениям достаточно очевидна: при избытке циркулирующего в крови гомоцистеина неизбежно возникают эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляция (см. ранее), которые нарушают эндотелиально-гемостазиологические взаимодействия и тем самым провоцируют преэклампсию, фетоплацентарную недостаточность или преждевременную отслойку плаценты. При этом важно, что свой вредоносный потенциал гомоцистеин начинает реализовывать, не только нарушая маточно-плацентарный кровоток, а гораздо раньше — на этапе имплантации blastocysts и в раннюю эмбриональную фазу, чем вполне можно объяснить бесплодие вследствие имплантационных дефектов в стенку матки и невынашивание беременности на ранних сроках.

Отчётливую связь между избыточным содержанием гомоцистеина и акушерскими осложнениями наглядно демонстрируют результаты российского исследования³⁸. Его участницами стали 210 беременных 18–38 лет, которые в зависимости от развившегося у них осложнения были распределены на три группы: с начавшимся самопроизвольным абортom (n=60), гестозом (n=60), задержкой роста плода (n=60). Женщины без акушерских осложнений составили группу контроля (n=30).

По итогам исследования авторы выявили следующие закономерности.

- Все женщины, у которых беременность прошла без осложнений, имели физиологические концентрации гомоцистеина в крови. В среднем по группе они составили 8,6 мкмоль/л.
- При невынашивании повышенное содержание гомоцистеина выявили у 55% женщин, а его значение достигло 34 мкмоль/л.
- При задержке роста плода гомоцистеин в избытке был обнаружен у 46% женщин, а его уровень приблизился к 23 мкмоль/л.
- При гестозе нефизиологично высокое содержание гомоцистеина имели 21% женщин. При этом средняя концентрация аминокислоты составила 28 мкмоль/л.

Что касается патогенетически значимых концентраций гомоцистеина при невынашивании беременности, любопытны также результаты другого российского исследования³⁹, в котором были обследованы 426 женщин 20–45 лет с этим диагнозом и сопоставимая по возрасту контрольная группа (n=108). Выяснилось, что у женщин с невынашиванием беременности средний уровень гомоцистеина составил 11,8±4,2 мкмоль/л, что опять же существенно превысило аналогичный показатель при нормальной гестации, равный 6,5±1,4 мкмоль в группе контроля.

Повышенное содержание гомоцистеина в крови беременных служит существенным фактором риска материнских осложнений, но и этим его вредные влияния не ограничиваются. Так, гомоцистеин, легко проникающий через плаценту, оказывает прямое эмбриотоксическое воздействие в отношении как центральной нервной системы плода, так и других его систем и органов, обуславливая повышенную частоту рождения у женщин с неестественно высокими концентрациями гомоцистеина детей с множественными врождёнными пороками — аномалиями передней брюшной стенки, почек, диафрагмальной грыжей, скелетными дисплазиями, пороками сердца, опухолями^{36,37}.

[Причастность гомоцистеина к акушерским осложнениям очевидна: при его избытке возникают эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляция.]

В частности, в российском исследовании, проанализировавшем встречаемость ГГЦ у беременных, а также структуру и частоту пороков плода в Алтайском крае за пятилетний период, выяснились совершенно потрясающие факты. Частота гипергомоцистеинемии (уровень аминокислоты более 15 мкмоль/л) у беременных составила 14%, при этом у 24,5% из них, то есть у каждой пятой, родились дети с пороками развития. При этом наибольший удельный вес в структуре пороков ожидаемо заняли дефекты нервной трубки — 92%, однако в каждом втором случае (47,3%) они сочетались с пороками других систем и органов.

КАК ИЗМЕНЯЕТСЯ УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА В КРОВИ?



Многие коммерческие лаборатории при определении содержания гомоцистеина в крови руководствуются показателями нормы **5–15 мкмоль/л**. Однако **ВОЗ рекомендует более низкие значения — 4,5–8,1 мкмоль/л**.

УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА В КРОВИ



Менее
5 мкмоль/л



5–15
мкмоль/л



15–30
мкмоль/л



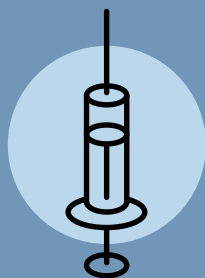
30–100
мкмоль/л



Более
100 мкмоль/л

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА

Клинические



- ♦ Беременность
- ♦ Гипертиреоз
- ♦ Начальные проявления сахарного диабета
- ♦ Нарушение функций почек
- ♦ Дефицит пиридоксина (витамина B₆)
- ♦ Гипотиреоз
- ♦ Почечная недостаточность
- ♦ Дефицит фолиевой кислоты (витамина B₉)
- ♦ Дефицит цианокобаламина (витамина B₁₂)

Генетические



- ♦ Синдром Дауна
- ♦ Мутация гена *MTHFR* по гетерозиготному типу (677CT)
- ♦ Дефект гена цистатионсинтазы по гетерозиготному типу
- ♦ Дефект гена цистатионсинтазы по гомозиготному типу
- ♦ Мутация гена *MTHFR* по гомозиготному типу (677TT)

Образ жизни



- ♦ Физические упражнения
- ♦ Курение
- ♦ Чрезмерное употребление кофеина
- ♦ Чрезмерное употребление алкоголя

Медикаментозные



- ♦ Прием недостающих витаминов
- ♦ Ингибиторы гомоцистеингидролазы
- ♦ КОК, гормональная терапия
- ♦ Аминотиолы
- ♦ Антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат)
- ♦ Антагонисты витамина B₆
- ♦ Противосудорожные средства (фенитоин)
- ♦ Антагонисты витамина B₁₂



Таким образом, избыток гомоцистеина в крови выступает важнейшей причиной акушерских осложнений и врождённых пороков плода: принимая это во внимание, многие исследователи настоятельно призывают клиницистов **проверять уровень гомоцистеина** у небеременных женщин с уже случавшимися у них акушерскими осложнениями и в целом при наличии факторов риска гипергомоцистеинемии^{36–39}.

Нормально — это сколько?

Определяя содержание гомоцистеина в организме, необходимо знать несколько особенностей.

В течение жизни уровень этой аминокислоты в крови **постепенно повышается**, что связано со снижением экскреторной функции почек. Так, до полового созревания концентрация гомоцистеина составляет около 5 мкмоль/л, в пубертате повышается до 6–7 мкмоль/л, а у взрослых колеблется в пределах **5–15 мкмоль/л**. Эти данные в качестве нормативных стандартов используют сегодня многие коммерческие лаборатории.

Однако, учитывая причастность гомоцистеина ко многим патологическим

процессам в организме, большинство исследователей пограничной нормой рекомендуют считать всё-таки **более низкое** содержание этой аминокислоты в организме. И самое важное — их точку зрения разделяют многие авторитетные организации^{40,41}. В частности, CDC «безопасную» для здоровья концентрацию гомоцистеина у женщин моложе 60 лет определяет как **4,5–8,1 мкмоль/л**, у мужчин чуть выше — 6,3–11,2 мкмоль/л, а у людей с более высоким уровнем гомоцистеина рекомендует относить **к группе риска** по развитию заболеваний, ассоциированных с его избыточным накоплением в организме (см. ранее).

Кстати, несмотря на широко используемый термин «гипергомоцистеинемия», общепринятые количественные критерии этого состояния всё ещё отсутствуют. Например, в современных научных трудах о ГГЦ всё чаще говорят при содержании аминокислоты в плазме крови от 11 мкмоль/л, при этом выделяя три степени тяжести: 11–15 мкмоль/л — лёгкая, 15–20 мкмоль/л — средняя, более 20 мкмоль/л — высокая. А вот в более ранних работах пороговые значения нормы предельно завышены, лёгкую форму заболевания определяют при уровне гомоцистеина 16–30 мкмоль/л, среднюю — при 31–100 мкмоль/л, тя-

жёлую — при 100 мкмоль/л и более. Именно поэтому многие исследователи сегодня рекомендуют указывать **точные значения** гомоцистеина в крови больных, а не ограничиваться одним только понятием «гипергомоцистеинемия»⁴².

У **беременных** содержание гомоцистеина имеет тенденцию к снижению и может достигать 3–4 мкмоль/л. Чаще всего это происходит в конце I или начале II триместра, после чего уровень гомоцистеина стабилизируется и восстанавливается до нормальных значений через 2–4 дня после родов.

Почему повышается гомоцистеин?

Причины повышения уровня гомоцистеина могут быть разнообразными — от генетических до приобретённых, однако прежде, чем оценивать вклад каждой из них в развитие ГГЦ, необходимо отметить одну важную особенность химических превращений гомоцистеина в организме.

Исключительная роль в его метаболизме принадлежит **ферментам**: изменение их активности способно нарушить химические превращения гомоцистеина и опосредовать его накопление². При этом работа ферментов **полностью** зависит от так называемых кофакторов*, своеобразных батареек, в роли которых выступают **витамины** — фолиевая кислота (витамин B₉), пиридоксин (витамин B₆), цианокобаламин (витамин B₁₂) и рибофлавин (витамин B₂)².

А теперь — к причинам накопления гомоцистеина в организме. Виной **двух случаев ГГЦ из трёх** выступает **дефицит фолатов** и других витаминов группы В — цианокобаламина, пиридоксина и рибофлавина. Огромный вклад в развитие ГГЦ недостаток этих микроэлементов вносит по одной лишь простой причине: без них не работают ферменты, обеспечивающие химические превращения гомоцистеина, и тот неизбежно накапливается в крови.

Важно, что витаминдефицит может как носить алиментарное происхождение

* Многие ферменты для проявления каталитической активности нуждаются в присутствии веществ непептидной природы — кофакторов.

ние, так и быть следствием приёма некоторых лекарственных препаратов: цитостатиков (метотрексата), противоэпилептических средств (фенитоина и карбамазепина), метилксантинов (теофиллина).

Накапливаться в организме гомоцистеин может и по весьма прозаическим причинам, например из-за чрезмерного **пристрастия к кофе**. Подсчитано, что если в день выпивать более шести чашек крепкого кофе, концентрация гомоцистеина в крови у женщин увеличивается **на 28%**⁴³. Ещё одна причина повышения уровня гомоцистеина — **курение**: цианиды в сигаретном дыме нарушают метаболизм витаминов В₆, В₁₂, что в свою очередь негативно сказывается на метаболизме гомоцистеина. Так, каждая выкуренная сигарета способствует повышению его уровня в среднем на 1%⁴³.

Метаболизм гомоцистеина может нарушаться также из-за **врождённой недостаточности самих ферментов**, катализирующих реакции превращения этой аминокислоты. К настоящему времени обнаружены более 70 полиморфных генов, однако большинство из них, к счастью, редки; и лишь совсем немногие приводят к развитию ГГЦ. В частности, важную роль в нарушении обменных процессов гомоцистеина играет полиморфизм гена **метилтетрагидрофолатредуктазы** (MTHFR): установлено, что носительство **аллеля Т** в положении 677 (патологический генотип MTHFR T677T или C677T при «норме» MTHFR C677C)^{29,44} опосредует развитие ГГЦ.

Так, активность фермента MTHFR при **гомозиготном** генотипе T677T снижается на 70%, и вместе с тем в 3 раза увеличивается и риск ГГЦ; тогда как при гетерозиготном генотипе C677T нарушения метаболизма гомоцистеина всё-таки будут, но в 2 раза менее выражены⁴⁵.

В целом причины накопления гомоцистеина можно представить следующим образом².

- **Дефицит фолатов и витаминов группы В** (алиментарный, вызванный приёмом некоторых лекарственных средств).
- Заболевания почек, гипотиреоз, нарушение функций яичников, сахарный диабет, псориаз, злокачественные новообразования.
- Курение.
- Алкоголизм.
- Чрезмерное употребление кофе.
- Недостаточная физическая активность.
- Дефекты гена MTHFR и некоторых других ферментов, участвующих в химических превращениях гомоцистеина.

Что делать?

Несмотря на тяжесть акушерских и перинатальных осложнений, сопряжённых с гипергомоцистеинемией, диагностика и коррекция этого патологического состояния достаточно просты.

Итак, **у небеременных**, имеющих **хотя бы один** фактор риска гипергомоцистеинемии (см. ниже), следует проводить **скрининговое определение уровня гомоцистеина** в крови и при необходимости корректирующую терапию.

К накоплению гомоцистеина в крови предрасполагают следующие факторы¹.

- Рацион питания, бедный фолатами: риск гипергомоцистеинемии увеличивается в 10 раз.
- Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта: в 9 раз.
- Репродуктивные потери: в 8,7 раза.
- Приём комбинированных оральных контрацептивов более 6 мес: 6-кратно.
- Болезни почек: в 6,7 раза.
- Артериальная гипертензия: в 6,3 раза.
- Острые нарушения кровообращения у близких родственников: в 5,5 раза.
- Курение более 20 сигарет в день: в 5,5 раза.

А вот **у беременных**, учитывая грандиозную роль гомоцистеина в развитии акушерских осложнений и врождённых пороков развития плода, рекомендуют определять уровень гомоцистеина **независимо от наличия факторов риска**. При этом если избыток гомоцистеина в крови всё-таки выявлен, то

[Виной гипергомоцистеинемии выступает дефицит фолатов и других витаминов группы В — пиридоксина, цианокобаламина и рибофлавина.]

кроме его коррекции крайне необходимо полное обследование с оценкой гемостаза.

Что касается лечения гипергомоцистеинемии, оно должно быть направлено на все основные патогенетические звенья, в том числе на **устранение заболеваний**, при которых повышается уровень гомоцистеина, **отказ от курения** (клиницист должен дать мотивирующую информацию!), включение в рацион продуктов, **богатых витаминами группы В**, а именно зелёных овощей, бобовых, цитрусовых, мяса, молока, рыбы, орехов.

Однако всё же основным методом лечения выступает **медикаментозный**, предполагающий назначение **препаратов витаминов группы В, в особенности фолиевой кислоты**. О действенности такого подхода свидетельствуют результаты метаанализа, охватившего 25 рандомизированных контролируемых исследований и 2596 человек (и женщин, и мужчин) с гипергомоцистеинемией⁴⁶. Все они получали фолиевую кислоту (витамин В₉) в различных дозах — от 200 до 5000 мкг. Через 2 мес терапии уровень гомоцистеина у участников исследования, включённых в метаанализ, **снизился**, при этом оптимального результата, по заключению его авторов, удалось добиться благодаря приёму не 200 и даже не 2000 мкг фолиевой кислоты, «золотой серединой» стали **800 мкг**. Ежедневный приём фолатов в таком количестве позволяет уменьшить уровень гомоцистеина **на 20–26%**. Ещё на 7% этот результат улучшает дополнительный приём другого витамина группы В — цианокобаламина (витамина В₁₂)⁴⁶.

У беременных действенность **медикаментозной профилактики** акушерских осложнений и пороков развития плода посредством дотации витаминов, опосредованных ГГЦ, очень убедительно подтверждают хорошо известные работы эксперта по доказательной роли поливитаминов при беременности **проф. Андре**

Цайцеля (Andre Czeizel)⁴⁷. Он не определял, как они непосредственно влияют на уровень гомоцистеина в крови беременных, но установил, что поливитамины, в частности «Элевит Пронаталь», содержащий 800 мкг фолиевой кислоты и все необходимые для нормального метаболизма гомоцистеина витамины группы В (цианокобаламин, рибофлавин, пиридоксин, РР), позволяют предупредить пороки развития плода. Следует отметить, что «Элевит Пронаталь», который использовал в своих работах проф. А. Цайцель, — единственный поливитаминный комплекс для беременных, прошедший **популяционную** апробацию с проведением двойных слепых плацебо-контролируемых исследований.

[**Терапия гипергомоцистеинемии, начатая на прегравидарном этапе, снижает риск осложнений гестации до сопоставимого с таковым у здоровых женщин.**]

Итак, группа А. Цайцеля установила, что приём поливитаминов до зачатия, а также во время беременности **на 92%** снижает риск дефектов нервной трубки у плода и приблизительно **в 90%** сокращает частоту аномалий сердечно-сосудистой системы⁴⁷. Монопрепараты фолиевой кислоты, что любопытно, обеспечивают не такие блестящие результаты: показано⁴⁸, что если их назначать изолированно, без других витаминов группы В, риск дефектов нервной трубки сокращается только на 70% (это, конечно, тоже немало, но разве может соперничать с 92%?).

Что же касается пользы поливитаминов в отношении профилактики **акушерских осложнений**, в одном только 2015 году на этот счёт опубликовано немало крупномасштабных научных исследований. Итак, поливитамины позволяют существенно снизить риск:

- преэклампсии^{49,50};
- преждевременных родов⁵¹;
- гестационного сахарного диабета и артериальной гипертензии⁵².

Вместе с тем клиницисту необходимо ясно понимать, что, поскольку ГГЦ наиболее опасна в первые дни и недели беременности, **по-настоящему эффективной** следует считать ту профилактику, которая была начата **в прегравидарном периоде**. И результаты ещё одного российского исследования в этом убеждают как нельзя лучше.

Под наблюдением находились 165 женщин в возрасте от 18 до 36 лет. Их распределили в две группы: в первую — с ГГЦ (n=99); содержание гомоцистеина в крови составило в среднем 15 мкмоль/л. Дополнительно внутри первой группы были выделены ещё две подгруппы, условно — А и Б. Так вот, женщины подгруппы А (n=66) получали терапию, направленную на коррекцию гипергомоцистеинемии, **с этапа прегравидарной подготовки** (за 2 мес до зачатия), тогда как представительницам подгруппы Б (n=33) корректирующее лечение проводили с момента постановки на диспансерный учёт, а именно в среднем **с 10-й недели гестации**. В качестве те-

рапии, направленной на нормализацию уровня гомоцистеина в крови, назначали фолиевую кислоту (5 мг), витамины В₆ (4 мг) и В₁₂ (6 мкг). Во вторую группу вошли беременные с физиологическими значениями уровня гомоцистеина в крови в среднем 5 мкмоль/л (n=66).

По результатам анализа течения и исходов беременности выяснилось следующее⁵³. У женщин, которым лечили ГГЦ с опозданием, частота некоторых осложнений гестации всё равно оказалась достоверно выше, чем у здоровых, в частности угрожающего самопроизвольного выкидыша, плацентарной недостаточности и преэклампсии. Особенно примечательно, что у беременных, начавших терапию своевременно, то есть с прегравидарного периода, частота осложнений гестации снизилась до вполне **сопоставимой** с таковой у здоровых женщин.

Более того, полноценное своевременное лечение позволило родить детей, которые по состоянию здоровья ничем не уступили новорождённым у здоровых женщин. А вот в группе с запоздалой терапией дети достоверно чаще имели более низкую оценку по шкале Апгар, неврологические заболевания, гипертензионно-гидроцефальный синдром, нарушение речевого развития в течение первого года жизни, повышенную нервно-рефлекторную возбудимость.

Таким образом, **раннее начало** коррекции ГГЦ, начатое ещё на прегравидарном этапе, позволяет снизить уровень гомоцистеина ко времени зачатия и заметно улучшить перинатальные исходы.



Более 80 лет научных исследований гомоцистеина ушло на то, чтобы в полной мере осознать размеры ущерба, наносимого избыточным присутствием этой аминокислоты в организме. И то немного, что мы можем сегодня, — **пересмотреть** врачебную тактику. А именно, следуя рекомендациям CDC, считать нормальным уровень гомоцистеина в крови при значениях **ниже 8,1 мкмоль/л**. А всё, что находится за этой границей, следует расценивать как существенный риск акушерских осложнений, пороков развития плода и в целом **грядущих** проблем со здоровьем.

А вот для того, чтобы их избежать, следует придерживаться двух правил. Первое: у **небеременных**, имеющих склонность к накоплению гомоцистеина в крови, целесообразно определять его содержание в рамках скрининга, и при необходимости незамедлительно начинать корректирующую терапию.

Второе правило касается **беременных**: у них концентрацию гомоцистеина желательнее оценивать независимо от наличия факторов риска ГГЦ и в случае, если избыток аминокислоты всё-таки выявлен, лечение дополнять полным обследованием беременной с оценкой гемостаза.

И в завершение: определение уровня гомоцистеина в крови стоит порядка 1600 руб. Дорого, но... так ли это много за уверенность в собственном благополучии и здоровье будущего ребёнка? **SP**



Глазки
от мамы

Щечки
от мамы

Губки
от бабушки



ЭЛЕВИТ®
ПРОНАТАЛЬ

А для здорового
развития
понадобится Элевит

- Более быстрое достижение защитного уровня фолатов в эритроцитах в отличие от препаратов, содержащих 400 мкг фолатов²
- На 92% снижает риск развития дефектов нервной трубки плода¹
- Единственный комплекс с клинически доказанной эффективностью для снижения риска развития многих ВПР¹

Краткая информация по медицинскому применению препарата ЭЛЕВИТ®ПРОНАТАЛЬ. Фармакологическое действие. Поливитамин с макро- и микроэлементами. Содержит 12 основных витаминов, 4 минерала и 3 микроэлемента. Количество витаминов соответствует дозам, которые рекомендованы для рациона питания беременных и кормящих женщин. Специально создан для обеспечения нормальной беременности с соблюдением оптимальных дозировок микроэлементов. В период перед беременностью и во время беременности препарат восполняет потребности в витаминах и микроэлементах, необходимых для нормального течения беременности. Показания к применению. Профилактика и лечение гиповитаминоза, дефицита минеральных веществ и микроэлементов на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Перед применением проконсультируйтесь с врачом. Женщинам на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания рекомендуется принимать внутрь по 1 таблетке в сутки во время еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность приема составляет один месяц до наступления беременности (в случае планирования беременности), в течение всего периода беременности и грудного вскармливания. Побочное действие. Возможны желудочно-кишечные нарушения (запор), которые не требуют отмены препарата, аллергические реакции, гиперкальциурия, головная боль, головокружение, бессонница, повышенная возбудимость. Противопоказания. Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, гипервитаминоз витамина А, гипервитаминоз витамина D, гиперкальциемия, гиперкальциурия, тяжелая форма почечной недостаточности, нарушения обмена железа, нарушения обмена меди (болезнь Вильсона), непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Условия отпуска из аптек. Без рецепта врача. Условия и сроки хранения. Препарат следует хранить в защищенном от влаги, недоступном для детей месте при температуре не выше 25° С. Срок годности – 2 года.

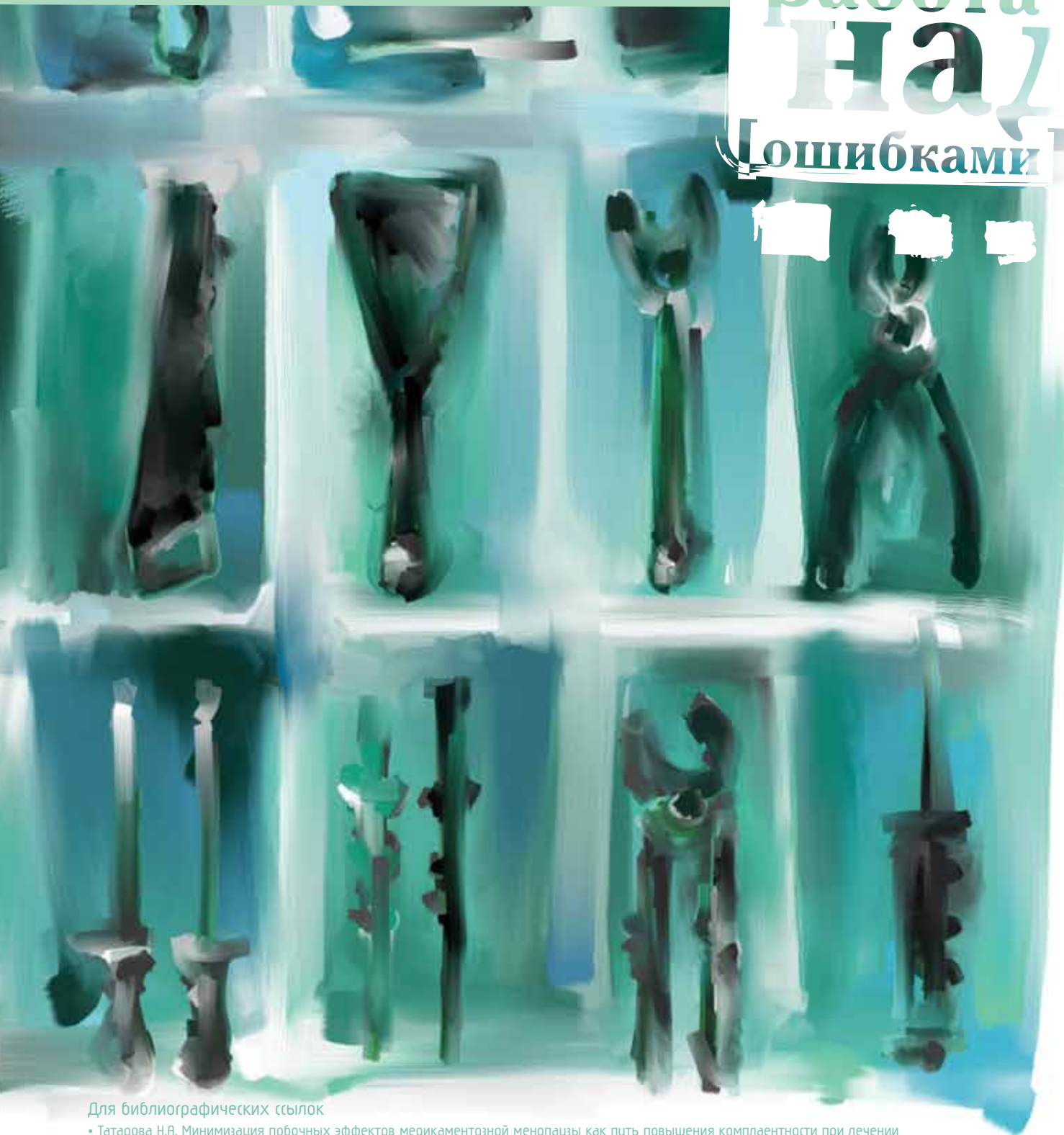
1. Эндриу Цейцель. Первичная профилактика дефектов развития нервной трубки и других важных врожденных пороков развития плода // Педиатрические препараты. 2000. Т. 2/6, стр 437–449.

2. Основываясь на исследованиях S. Bramswing, R. Prinz-Langenohl, Y. Lamers, O. Tobolski, E. Wintergerst, H. K. Berthold, K. Pietrzik (University of Bonn, Germany). «Supplementation with a multivitamin containing 800 mg, of folic acid...». Published by Int. J. Vitam. Nutr. Re. 2009, № 79/2), можно понимать под «действием» наиболее быстрое достижение оптимальной концентрации фолатов в эритроцитах – 906 нмоль/л.

Информация для медицинских работников. Реклама L.RU.MKT.CC.07.2015.0825

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

работа На Дошибками



Для библиографических ссылок

• Татарова Н.А. Минимизация побочных эффектов медикаментозной менопаузы как путь повышения комплаентности при лечении женщин с эндометриозом // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №4 (27). — С. 111–115.

предохранительный клапан для медикаментозной менопаузы

Минимизация побочных эффектов медикаментозной менопаузы как путь
повышения комплаентности при лечении женщин с эндометриозом



Автор: Нина Александровна Татарова,
докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой
акушерства, гинекологии, перинатологии
и репродуктологии Северо-западного ГМУ
им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург)

Копирайтинг: Татьяна Рябинкина,
Екатерина Серёгина

«...Всё, что тебе нужно — это любовь», — вслед за группой Beatles до сих пор поёт весь мир. Однако большинство пациенток с эндометриозом, а таких, к слову, в мире 176 млн¹, спели бы, что им ценнее всего **избавиться от боли**, поскольку этот симптом не только превращает их жизнь в постоянный приём анальгетиков, но и снижает работоспособность, вызывает психоэмоциональные расстройства, проблемы с адаптацией в обществе, конфликты в семье². Радости никакой, и чем сильнее боль, тем меньше сил на поддержание социальной активности. Другая сторона заболевания — незначительная боль при выраженной стадии патологического процесса, поскольку симптоматика эндометриоза не всегда коррелирует с объёмами поражения тканей. Здесь тоже всё серьёзно: инфильтративные очаги увеличиваются в размерах, проникают всё глубже в подлежащие структуры и грозят нарушением работы органов и систем³.

Известно, что у 97% пациенток с этим заболеванием после наступления менопаузы, в том числе медикаментозной, боль исчезает⁴. Однако всё не так легко, как хотелось бы. Пациентка оказывается между молотом и наковальней сомнительного выбора — эндометриозом и выраженными менопаузальными симптомами. У девяти женщин из 10 при медикаментозной менопаузе «приливы» возникают 2–3 раза в сутки. Плюс к тому диспареуния, снижение либидо, нарушения сна, эмоциональная лабильность, головная боль, головокружение (уровень доказательности Ib) и ускоренная деминерализация костной ткани⁵. Перспектива, может, и получше эндометриоза, но тоже так себе... Как бы то ни было, есть способы помочь такой пациентке, и о них речь пойдёт ниже.

Медикаментозная менопауза — вынужденная мера у многих женщин с лапароскопически подтверждённым эндометриозом на выраженной стадии процесса. Согласно Консенсусу по ведению больных с эндометриозом⁶, КОК и прогестины в комплексе с обезболивающими средствами

рассматривают как препараты **первой линии** медикаментозной терапии. Однако тяжёлые, инфильтративные, эндоскопически подтверждённые формы — повод или к хирургическому лечению, или к терапии **второй линии**, то есть к приёму агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), вызывающих

гипоэстрогенизм и медикаментозную менопаузу. Что касается оперативных вмешательств, то их ценность оказывается скомпрометирована высокой частотой рецидивов: у половины женщин боль возобновляется в течение ближайших 5 лет, а одна-две из пяти вообще не отмечают облегчения после операции*.

Тем не менее после хирургического вмешательства **обязательно** поддерживающая гормональная терапия для профилактики рецидивов заболевания, для чего пациентке назначают прогестины или аГнРГ на 6 мес.

Цель: гипоэстрогенизм

С патогенетической позиции наиболее надёжного купирования боли при эндометриозе можно достичь, назначив супрессивную терапию аГнРГ. Дело в том, что эти препараты вызывают гипоэстрогенизм, а значит, блокируют весь последующий каскад биохимических реакций: именно эстрогены поддерживают выработку такого нозигенного медиатора, как простагландин E_2 , повышенный

синтез которого говорит о дисфункции иммунного ответа и происходит параллельно с возрастанием продукции хемокинов, цитокинов и факторов роста⁸. В целом механизм действия аГнРГ многофакторный.

- Десенситизация гипофиза и подавление продукции **гипофизарных гонадотропинов** — фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов (ЛГ), стимулирующих рост фолликулов, овуляцию и синтез стероидных гормонов⁹.
- За счёт центрального действия происходит уменьшение экспрессии фермента **ароматазы** в гетеротопическом эндометрии, а значит, атрофия очагов эндометриоза.
- Снижение интенсивности тканевого **воспаления** и активизация **апоптоза** клеток эндометриоидных гетеротопий¹⁰.
- Подавление выработки простагландинов, пролиферации фибробластов, накопления коллагена и образования фибриногена, а значит, сокращение активности **спайкообразования**¹¹.

Согласно Российским клиническим рекомендациям по лечению эндометриоза (2013)¹², любые методы медикамен-

тозной терапии при отсутствии противопоказаний и побочных эффектов следует использовать **в течение 3 мес** и лишь затем оценивать их эффективность и при необходимости менять тактику лечения. Тем не менее хронический характер заболевания подразумевает куда более длительную терапию.

В случае использования аГнРГ искомым уровень стойкой гипоэстрогемии (менее 20 пг/л)¹³ наступает при длительности лечения от **3 до 6 мес**¹⁴. Схема лечения предполагает по одной инъекции препарата каждый месяц. Однако, как показывает практика, уже после второй инъекции¹⁵ развивается симптоматика менопаузы, в первую очередь в виде приливов. Спустя 6 мес от начала лечения наблюдают снижение минеральной плотности костной ткани (на 6–8%)⁹, что повышает риск остеопороза. Более того, даже если отменить препарат, костная ткань восстанавливается не всегда.

Федеральные рекомендации гласят, что **моно**терапию аГнРГ можно проводить в течение не более полугода, а более длительно — только в сочетании с «возвратной» (add-back) гормонотерапией¹². Она представляет собой низкие дозы эстрогенов с гестагенами^{16,17}. Такое назначение, как менопаузальная гормональная терапия, действительно облегчает состояние больных, но её можно применять только через полгода после начала приёма аГнРГ, поскольку дотация эстрогенов в период, когда все силы брошены на создание гипоэстрогенизма, не оправдана. А мучительные приливы начинаются уже на второй месяц. Как быть?

Здоровый образ жизни, отказ от курения и кофе, ограничение стрессовых ситуаций, медитация, йога¹⁸ — этот арсенал рекомендаций (хоть и полезных), увы, не спасёт пациентку от нежелательных симптомов менопаузы¹⁹. Назначение фитопрепаратов может оказать эффект, но их преимущества перед плацебо контраверсионны²⁰, а влияние на эндометриоидные очаги не изучено.

При общем критическом настрое²¹ и столь ощутимых побочных явлениях неудивительно, что комплаентность пациенток к приёму аГнРГ оставляет желать лучшего, а отсутствие лечения — мощный предиктор рецидива эндомет-

ММИ: климактерическая сумма

ММИ — модифицированный менопаузальный индекс, впервые был предложен в 1959 году **Куперманом** и соавт., а затем модифицирован Е.В. **Уваровой** в 1983 году. ММИ включает 34 симптома (в том числе жажду, потливость, нарушение сна, либидо, утомляемость и т.д.), отражающие субъективное состояние женщины в период климактерия. Каждый из отдельных симптомов оценивают в зависимости от степени выраженности баллами от 0 до 3. Группы симптомокомплексов (нейровегетативные, метаболические, психоэмоциональные) анализируют и по общей сумме баллов высчитывают значение индекса. Благодаря этому показателю стало возможно оценивать степень тяжести климактерического синдрома, наступившего вследствие естественных причин или же индуцированного характера⁷.

Модифицированный менопаузальный индекс Е.В. Уваровой

Симптомы	Выраженность (баллы)		
	Слабая	Умеренная	Тяжёлая
Нейровегетативные	Более 10–20	21–30	Более 30
Метаболические	1–7	8–14	Более 14
Психоэмоциональные	1–7	8–14	Более 14
ММИ	12–34	35–58	Более 58

* Подробнее см. статью «Эндометриоз и тазовая боль: что мы лечим?» на с. 50–54.

риоза. Таким образом, выход следующий: с самого начала добавить к терапии быстродействующее и высокоэффективное средство для изолированного лечения приливов, не влияющее на уровень эстрогенов.

«(пустить пар)» — повысить комплаентность

β -Аланин — аминокислота, которая синтезируется в организме человека, участвует в метаболизме тканей, необходима для нормальной работы нервной ткани и в соединении с пантотеновой кислотой образует витамин В₅. Её в начале XX века открыл русский биохимик Владимир Сергеевич **Гулевич**: в 1900 году он выделил из мышечной ткани карнозин, а 11 лет спустя определил его составные аминокислоты: гистидин и β -аланин.

В наибольшей концентрации в организме карнозин содержится в головном мозге и мышечной ткани, от него зависит внутриклеточный уровень кальция, а в мускулатуре — сила сокращения клеток. Однако не только за счёт воздействия на кальциевые каналы карнозин поддерживает мышечные клетки. Он также выступает в роли внутриклеточной буферной системы, стабилизируя pH путём поглощения ионов водорода (H⁺), закисляющих среду во время физических упражнений.

Приём β -аланина в качестве субстрата для восстановления запасов карнозина снижает утомляемость и увеличивает работоспособность мышечных волокон. Благодаря этим свойствам β -аланин широко оценили спортсмены — профессионалы в области бега, силовых тренировок, бодибилдинга^{22–24}.

Интересный расчёт привели исследователи из Великобритании: если бы участник забега на 1500 м на Олимпийских играх в Пекине в 2008 году, занявший последнее место, добавил к своему рациону β -аланин, спортивный результат был бы улучшен примерно на 6 сек, а это ни много ни мало уже бронзовая медаль²⁵!

Известно два механизма действия этой аминокислоты — медленный и быстрый. **Медленный** развивается в течение нескольких дней, иногда недель и связан с метаболизацией β -аланина в пищеварительном тракте с последующим синтезом и накоплением карнозина и пантотеновой кислоты в тканях организма²⁶. **Быстрый** раскрывает свой потенциал в течение нескольких минут. Связываясь с H₃-глициновыми рецепторами «разбушевавшегося» в период менопаузы терморегуляторного ядра гипоталамуса, β -аланин нормализует его активность^{19,27}.

Прочь от побочных эффектов

Первые сведения о результативности купирования приливов с помощью β -аланина появились ещё 40 лет назад, и с тех пор доказательная база регулярно пополняется новыми сведениями^{28,29–34}. Монеткой в научную копилку стало сравнительное проспективное исследование, проведённое в Санкт-Петербурге автором настоящей статьи. Под прицел исследовательского интереса попало действие препарата с



© JOSEPH S.L. THIN PHOTO / Shutterstock.com

[Сублингвальный приём 1200 мг β -аланина позволяет купировать прилив в режиме «неотложной помощи» благодаря в 1,5 раза большей концентрации в крови в сравнении с приёмом внутрь.]

β -аланином («Клималанин»*) у пациенток, принимающих агнРГ при эндометриозе.

Пациентки репродуктивного возраста с аденомиозом III–IV степени (36 женщин) и с наружным генитальным эндометриозом III–IV степени (42) были включены в группу исследования; ещё 30 женщин с тем же диагнозом включили в контрольную группу. Диагностический алгоритм включал лапароскопическое или гистероскопическое исследование. Основные проявления заболевания у пациенток были схожими: боль в области малого таза, диспареуния, метроррагии, дисменорея, первичное или вторичное бесплодие.

* Препарат содержит 400 мг β -аланина; согласно инструкции, его принимают 2 раза в день по одной таблетке³⁵. Длительность использования индивидуальна, варьирует от 3 дней до 3 мес²⁸.

Результаты применения агониста ГнРГ в сочетании с β-аланином

	Агонист ГнРГ + β-аланин (группа исследования)		Агонист ГнРГ (контрольная группа)	
	ММИ, средний балл	Эстрадиол, пг/л, средний уровень	ММИ, средний балл	Эстрадиол, пг/л, средний уровень
До лечения	46	12,1	46	11,2
Спустя 6 мес после лечения	24*	11,5**	47**	10,9**

* $p < 0,05$ — разница показателей статистически значима; ** $p > 0,05$ — разница показателей статистически не значима.

Откуда накатывает прилив?

Наиболее разработаны три патофизиологических объяснения сосудистых пароксизмов (приливов) у женщин²⁷.

- **Дисфункция вегетативной нервной системы** с преимущественной активацией её симпатической составляющей. Это проявляется увеличенной секрецией норадреналина и, соответственно, спазмом сосудов, в которых без эстрогеновой поддержки развивается эндотелиальная дисфункция. В свою очередь эндотелиальная дисфункция характеризуется снижением синтеза вазодилататоров и повышением — вазоконстрикторов, и давление в сосудах возрастает. Этот процесс сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Артериальное давление в течение суток варьирует вследствие неодинакового уровня катехоламинов, выброс которых в кровоток происходит в ответ на психоэмоциональный стресс, приём острой пищи, напитков, алкоголя, курение — на всё то, что может спровоцировать вегетативный дисбаланс^{27,36}. Именно поэтому образ жизни в некоторой степени влияет на симптоматику приливов³⁷.
- Своеобразный **«абстинентный синдром»**. Расположенный в гипоталамусе терморегуляторный центр³⁸ во время менопаузы лишается привычной эстрогеновой стимуляции. Кроме того, сужение границ терморегуляторной зоны по сравнению с нормальными показателями вызывает избыточный синтез норадреналина и недостаток серотонина (результат дефицита эстрогенов)³⁹. Это приводит к тому, что при минимальных отклонениях температуры тела (вплоть до 0,01 °C) терморегуляторный центр даёт команду повысить теплоотдачу¹⁸. А это достигается путём расширения сосудов и обильного потоотделения — наступает прилив.
- **Повышенная экскреция кальцитониноподобного пептида**. Этот белок (calcitonin gene related peptide — CGRP) широко представлен в центральной и периферической нервной системе и обладает выраженным вазодилатирующим эффектом⁴⁰. Его источником служат нейроны спинномозговых ганглиев, тройничного и блуждающего нервов⁴¹. Во время прилива женщины отмечают внезапное покраснение кожи лица, шеи и верхней части груди, ощущение тепла и даже жара. Можно было бы объяснить это кратковременным выбросом норадреналина, однако тогда неравномерность распределения симптома остаётся загадкой. Оказалось, что в системе тройничного нерва, отвечающего как раз за иннервацию кожи и сосудов верхней, средней и нижней части лица, расположено больше всего рецепторов CGRP⁴². Во время приливов экскреция CGRP с мочой повышена, а значит, вероятнее всего, он служит специфическим медиатором вазодилатации у таких пациенток⁴³. Изучение кальцитониноподобного пептида не меняет в корне то, что уже известно о патогенезе вегетативно-сосудистых пароксизмов, но дополняет общие представления о процессах, происходящих в климактерический период.

При всей схожести клинической картины в каждой из групп были применены разные схемы лечения. Представительницы обеих групп получали супрессивную терапию аГнРГ (трипторелин, 3,75 мг) в течение 6 мес. В качестве симптоматического лечения побочных явлений (приливы, потливость, тахикардия, сухость во влагалище) пациентки первой группы принимали препарат с 400 мг β-аланина дважды в сутки. Для оценки тяжести климактерического синдрома был использован **модифицированный менопаузальный индекс** (ММИ) Е.В. Уваровой, эстрогендефицит оценивали по уровню эстрадиола в сыворотке крови*.

Через 2—3 мес лечения у женщин были отмечены первые симптомы дефицита эстрогенов: приливы, тахикардия, потливость, сухость во влагалище. К этому времени уровень эстрадиола в сыворотке крови снизился до 20 пг/л, что соответствует медикаментозной менопаузе.

В первой группе на фоне 6-месячного приёма β-аланина было отмечено более благоприятное течение медикаментозной менопаузы: количество и степень выраженности приливов, приступов сердцебиения были достоверно меньше, пациентки отмечали повышение жизненного тонуса и настроения. Если их ММИ до лечения составлял в среднем 46 баллов, то через полгода почти вдвое меньше — 24 балла ($p < 0,05$). При сравнении показателей внутри **контрольной** группы (46 баллов до начала инъекций и 47 — спустя 6 мес) достоверный результат не был получен ($p > 0,05$). В обеих группах были зафиксированы статистически незначимые и примерно одинаковые колебания уровня сывороточного эстрадиола, что говорит об отсутствии влияния дотаций β-аланина на гормональный фон организма. Это полезное качество, учитывая, что терапия эндометриоза с помощью аГнРГ направлена на создание искусственного эстрогендефицита. В обеих группах значительно уменьшилась (до 0—2 баллов по шкале боли) выраженность болевого синдрома, что тоже свидетельствует об эффективности терапевтической тактики.

* Статистическую обработку данных выполняли в программе Excel с использованием стандартного отклонения по t-критерию Стьюдента.

...И МОЖНО ПОД ЯЗЫК

Чем ещё привлекает использование β -аланина в повседневной практике — скорость, с которой эта аминокислота способна снять всю негативную симптоматику вегетативных пароксизмов (7–10 мин³¹). В сравнительном перекрёстном исследовании группы российских специалистов⁴⁴ женщины принимали по 1200 мг β -аланина внутрь или **сублингвально**, после чего у них в течение 6 ч оценивали фармакокинетические показатели. Было показано, что всасывание β -аланина из ротовой полости в плазму крови происходит быстрее (в среднем на 18 мин), чем из желудка и кишечника. Сублингвальный приём способствует в 1,5 раза более высоким действующим концентрациям препарата в крови по сравнению с приёмом внутрь.

Интересно, что через 6 ч после сублингвального приёма снижается уровень глюкозы в плазме крови: у принимавших препарат внутрь он составил в среднем 6,58 ммоль/л, а сублингвально — 5,9 ммоль/л ($p=0,056$). Авторы сделали вывод, что приём препарата с β -аланином под язык более результативно стабилизирует энергетический метаболизм за счёт накопления в клетках карнозина и снижения в крови уровня глюкозы, тем самым способствуя меньшей, чем при приёме внутрь, вероятности сосудистых пароксизмов (приливов). И это отличная возможность для пациентки: если она ощущает, что скоро будет приступ, она может купировать его заранее, просто приняв препарат сублингвально. Это своего рода «скорая помощь», которая может понадобиться современной социально активной женщине.

Удобство использования и быстрый результат повышают комплаентность пациенток к терапии. К тому же ежедневная дотация β -аланина имеет накопительный эффект: после 3-месячного курса терапии улучшаются когнитивные функции — память, концентрация внимания³². Все эти результаты свидетельствуют о том, что в полугодовой промежуток времени, когда женщина уже принимает аГнРГ, но ещё нельзя подключать менопаузальную гормональную (add-back) терапию, снимать климактерическую симптоматику можно с помощью описанной аминокислоты. Заодно снижая уровень глюкозы в крови и улучшая как энергетический метаболизм в мышечной и нервной ткани, так и общее качество жизни женщины.



Чтобы у женщины не опустились руки, она должна чётко представлять себе, что полностью излечить эндометриоз нельзя, а вот купировать его проявления или даже остановить заболевание возможно. Врач должен объяснить женщине, что при медикаментозной менопаузе, вероятнее всего, разовьются климактерические симптомы, а также как и чем их лучше всего устранить.

Если пациентка, даже с эндометриозом и при медикаментозной менопаузе, восстанавливает свою активность и качество жизни, то совесть врача — настоящего профессионала — будет совершенно спокойна. **SP**

Библиографию см. на с. 162–167.

Негормональный лекарственный препарат

КЛИМАЛАНИН

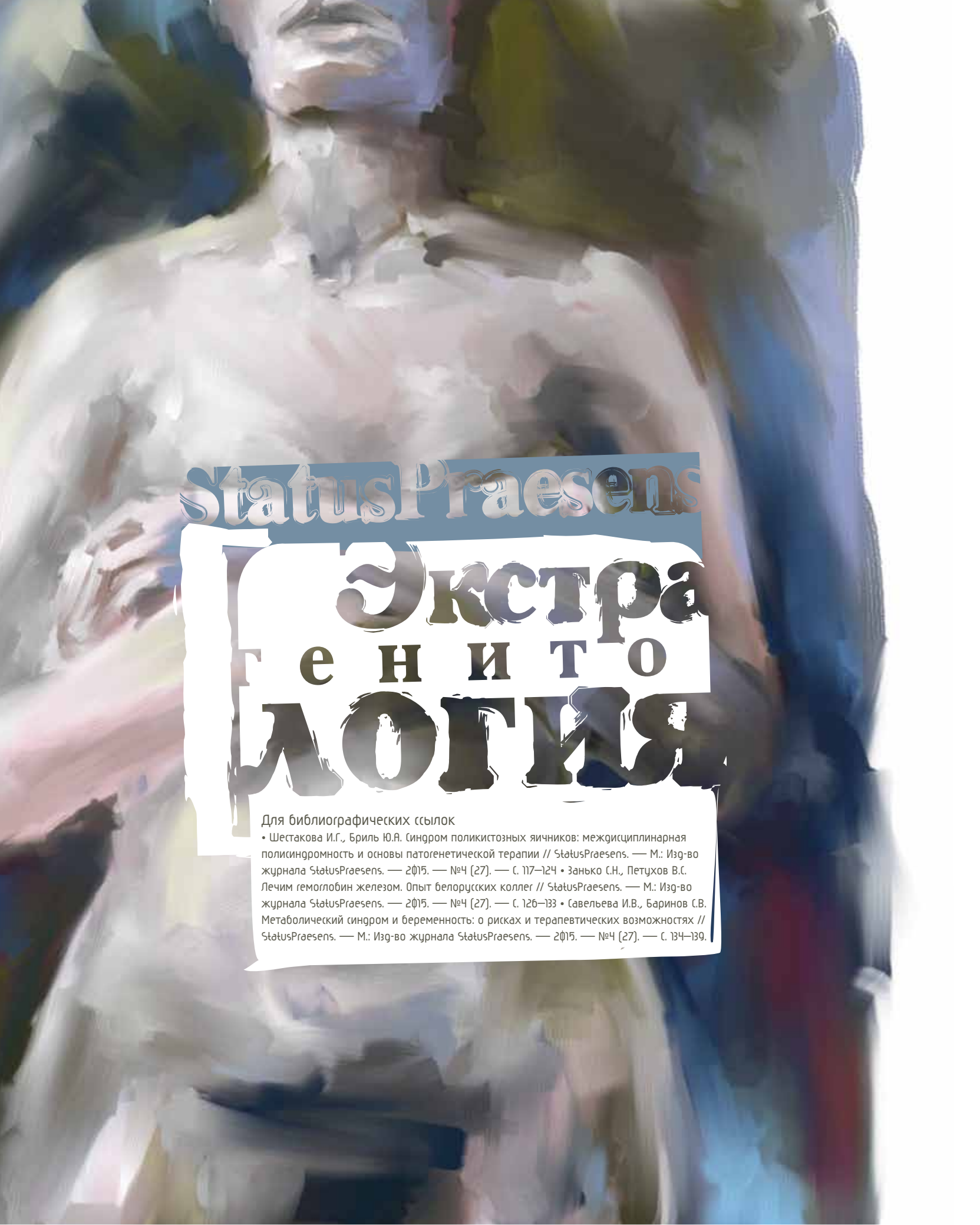
Бета-аланин 400 мг

СТОП приливам!

000 «Русфик», Москва,
Краснопресненская набережная, 12, ЦМТ, офис 747.
Тел./факс: +7 495 258 20 06
E-mail: info@rusfic.com, www.rusfic.com

LAB. BOUCHARA RECORDATI

Реклама



StatusPraesens

Генитология Экстра

Для библиографических ссылок

• Шестакова И.Г., Бриль Ю.А. Синдром поликистозных яичников: междисциплинарная полисиндромность и основы патогенетической терапии // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №4 (27). — С. 117—124 • Занько С.Н., Петухов В.С. Лечим гемоглобин железом. Опыт белорусских коллег // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №4 (27). — С. 126—133 • Савельева И.В., Баринов С.В. Метаболический синдром и беременность: о рисках и терапевтических возможностях // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №4 (27). — С. 134—139.

проклятие штейна—левенталья

Синдром поликистозных яичников: междисциплинарная полисиндромность и основы патогенетической терапии



Авторы: Ирина Геннадьевна Шестакова, канд. мед. наук, доц. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН; Юлия Альбертовна Бриль, StatusPraesens (Москва)

Синдром поликистозных яичников за 80 лет с момента его официального признания привлёк к себе внимание не только гинекологов и эндокринологов, но также врачей **других** специальностей — кардиологов, сосудистых хирургов и даже психиатров. Оказалось, что «приватными» гинекологическими расстройствами проявления синдрома не ограничены. Они — лишь **опасные стигмы** назревающей в организме **системной катастрофы**, и риск растёт вместе со «стажем» пущенной на самотёк болезни. Опытные клиницисты, конечно, и раньше понимали, что **ожирение и инсулинорезистентность** как главные фигуранты эндокринных нарушений при СПКЯ не могут ограничивать сферу своего воздействия лишь женской репродуктивной системой, а обязательно будут провоцировать полисистемные расстройства. Однако потребовалось немало времени, чтобы доказательные данные «догнали» клиническое мышление.

Сегодня врачи разных специальностей однозначно воспринимают СПКЯ как заболевание с вовлечением в патологический процесс **практически всех** органов и систем, что для практикующего гинеколога, пожалуй, самая важная новость, поскольку наблюдать и лечить женщину с СПКЯ придётся всё равно именно ему, а это означает практическую необходимость чётко понимать природу заболевания, чтобы назначить **патогенетически обоснованную** терапию.

В 1935 году два американских гинеколога Ирвинг Штейн* (Irving F. Stein) и Майкл Левенталь (Michael L. Leventhal) описали у **семи пациенток** сочетание двух признаков, показавшихся им довольно странными: **ановуляции и множественных мелких кист в яичниках**. Это сочетание оказалось отнюдь не редкостью, в связи с чем долгие годы синдром поликистозных яичников так и называли — «синдром Штейна—Левенталья». Тем не менее ещё на

7 лет раньше российский гинеколог Сергей Кузьмич Лесной описал макроскопическую картину поликистозных яичников и сообщил о своём опыте успешного лечения пациенток с олиго- и аменореей с помощью клиновидной резекции яичников¹. Примечательно, что в Болгарии СПКЯ долгие годы именовали синдромом Лесного—Штейна—Левенталья.

Со временем стал вырисовываться истинный характер заболевания: было

* В русскоязычной литературе принято написание «Штайн», что было бы правильно, учитывая австрийские корни этого выдающегося клинициста (отец — Адольф Штайн), однако он родился уже в Чикаго и известен в США как «Стейн».

выявлено его **гиперандрогенное начало** со всеми вытекающими последствиями, расширились представления о **широте спектра** вовлекаемых органов, стала понятной определяющая роль **инсулина** со всеми вытекающими отсюда последствиями.

СПКЯ по своим клиническим проявлениям разнороден, и фенотип Штейна—Левентала — это один из многочисленных вариантов данного синдрома наряду с часто вводящим в заблуждение (особенно молодых врачей) фенотипом СПКЯ у худых женщин². Именно поэтому термин «синдром Штейна—Левентала» возможно употреблять исключительно для описания «классического» фенотипа СПКЯ.

[Рецепторы яичников при СПКЯ располагают нормальной или повышенной способностью воспринимать инсулиновые сигналы, а вот периферические ткани могут проявлять к нему «глухость» — инсулинорезистентность.]

Тонкие нюансы патогенеза и его очевидная эндокринная направленность существенно осложняют **понимание сути** заболевания практикующими врачами. Настоящая публикация призвана систематизировать объём знаний, накопленных научным миром к настоящему моменту.

Сверхчувствительные яичники

В этиопатогенезе СПКЯ до настоящего момента ещё много «белых пятен», однако сегодня доподлинно известно одно из его ключевых звеньев — различие между **чувствительностью к инсулину** периферических тканей (главным образом жировой и мышечной) и овариальных клеток³. Иными словами, инсулиновые рецепторы яичников располагают нормальной или даже повышенной способностью воспринимать сигналы инсулина, тогда как периферические ткани могут быть к нему «глухи», что обозначают термином «инсулинорезистентность». Таким образом, современные представления

о пусковом механизме СПКЯ вращаются вокруг гормона, казалось бы, не имеющего прямого отношения к репродуктивной системе и гинекологии в целом, — **инсулина**.

Важно, что маховик патологических изменений может быть запущен в обеих ситуациях — как при периферической инсулинорезистентности с нормальной чувствительностью яичников, так и при нормоинсулинемии, но с извращённой реакцией овариальных рецепторов к этому пептидному гормону. В любом случае ключевой аспект в патогенезе СПКЯ — **избыток инсулина**, абсолютный или относительный⁴.

В этих условиях **яичники** заметно усиливают свою эндокринную функ-

цию — повышается секреция андрогенов и эстрогенов, нарушается овуляция, что в целом и становится пусковым механизмом последующих изменений.

При этом нечувствительность тканевых рецепторов к инсулину и его повышенный синтез на фоне СПКЯ могут быть как **следствием** избыточной массы тела, так и **пусковыми механизмами** её накопления. В любом случае наличие «лишних килограммов» может ускорить замыкание порочного круга патогенеза СПКЯ.

Таким образом, с одной стороны, очевидно, что для формирования СПКЯ необходимы гиперинсулинемия и избыток массы тела, однако не у всех женщин с ожирением и избытком инсулиновых влияний развивается СПКЯ. С другой стороны, инсулинорезистентность — не редкость у худых пациенток с СПКЯ. В чём же дело?

И снова эпигенетика?

Результаты эксперимента *in vitro* показали, что под влиянием инсулина секреция тестостерона тека-клетками яичников у больных СПКЯ возраста-

ет, тогда как у здоровых женщин не меняется⁵. Был сделан очевидный вывод: существует **ген или комбинация генов**, которые «настраивают» яичники женщин с СПКЯ на усиление чувствительности к инсулину. Любопытно, что к сегодняшнему дню «под подозрение» попали уже около 100 генов⁶.

Явным свидетельством ведущей роли **наследственности** служит семейный характер заболевания. Не случайно клиницисты проявляют особую настороженность в отношении девушек с нечёткими симптомами, но с отягощённым семейным анамнезом и *a priori* предполагают наличие у них заболевания.

С другой стороны, нельзя отбросить значение эпи- и онтогенетических факторов, то есть **включения нежелательных генов** под влиянием внешней среды, — сюда Дж. Винк с соавт. (Vink J. et al.)⁷ списывают полновесную пятую часть (21%) всех случаев заболевания. Средовое воздействие ещё на **плог** может спровоцировать развитие СПКЯ, равно как и низкая масса тела при рождении также свидетельствует о повышенной опасности столкнуться с проявлениями синдрома в период полового созревания.

В последние годы заговорили о **новом** возможном причинно-значимом аспекте синдрома — системной воспалительной реакции в ответ на действие *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* и некоторых других⁸. Её маркерами служат повышенные уровни С-реактивного белка, интерлейкина-18, воспалительная реакция крови (главным образом лимфоцитоз и моноцитоз). При этом важно, что именно воспалению по праву отводят важную роль в формировании эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, которые совместно с инсулинорезистентностью увеличивают и сердечно-сосудистые риски при наличии СПКЯ⁸.

Помимо инфекционных агентов в запуске и поддержке **системного воспаления** бесспорна значимость собственно **висцерального ожирения** — одного из частых слагаемых СПКЯ — за счёт эндо- и паракринных эффектов висцеральных адипоцитов⁹ (в первую очередь за счёт синтеза провоспалительных адипокинов). Как бы то ни было, наиболее вероятным сценарием этиопатогенеза СПКЯ будет такой: под влиянием

наследственных или эпигенетических факторов включаются нежелательные гены, которые провоцируют гиперчувствительность яичников к инсулину. На избыток инсулиновых влияний яичники отвечают повышением синтеза андрогенов и эстрогенов. Результат — проявление гиперандрогенизма и склонность к ожирению⁴.

Таким образом, очевидно, что СПКЯ — не только полисимптомное, но и многофакторное заболевание, которое начиная с возраста менархе поражает, по самым скромным подсчётам, 6—10% женщин (а по смелым оценкам — до 20%)¹⁰.

Ановуляция как неизбежное гормональное сальдо

Избыток инсулина оказывает своё негативное влияние не только на яичники, но и на **всю** гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось. Гиперинсулинемия сбивает циркадный ритм **секреции ГНРГ**¹¹: частота его выброса повышается, вме-

сте с тем нарастает синтез ЛГ и падает уровень ФСГ, поскольку указанный рилизинг-гормон активнее поддерживает секрецию именно ЛГ. Сбою соотношения тропных гормонов дополнительно способствуют ожирение или избыточная масса тела, часто сопутствующие СПКЯ. Происходит это потому, что в избыточном количестве жировой ткани много фермента **ароматазы**, преобразующей андрогены (а их также в избытке) в эстрогены, а последние, в свою очередь, подавляют синтез ФСГ¹¹.

Вследствие такой гормональной перестройки фолликулам не удастся пройти полный цикл развития, что и выступает главной причиной ановуляции. Со временем в овариальной ткани накапливаются незрелые фолликулы (размером до 2—6 мм), придающие яичникам характерный поликистозный вид.

Абсолютная или относительная гиперинсулинемия провоцирует **повышенную секрецию андрогенов**. Реализуется это звено патогенеза двумя путями.

1. Инсулин напрямую действует на сверхчувствительные к нему яичники (совместно с ЛГ), что ускоряет синтез яичниковых андрогенов¹¹.

[При избытке инсулина яичники заметно усиливают свою эндокринную функцию — повышается секреция андрогенов и эстрогенов, нарушается овуляция, что в целом и становится пусковым механизмом последующих изменений.]



2. Инсулин сам по себе угнетает синтез белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста (ИФР), а также вызывает снижение концентрации глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). В результате уровень ИФР растёт (а они также мотивируют яичники к синтезу андрогенов), а сывороточного «инактиватора-транспортёра» (ГСПС) для андрогенов становится меньше, что создаёт основу для абсолютного и относительного гиперандрогенизма.

Таким образом, в результате утраты контроля над уровнем ИФР и тестостерона нарастает гиперандрогенизм овариального происхождения⁶, нарушаются менструальная функция и фолликулогенез в яичниках⁴.

В целом же дисбаланс гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси сопровождается **ановуляцией и бесплодием**. При этом у некоторых пациенток с «овулирующим» фенотипом СПКЯ происходит овуляция, и ритм менструаций может быть нормальным, поэтому для контроля этого процесса может потребоваться определение уровня прогестерона в середине лютеиновой фазы¹².

[Под «чёрной краской» изолированных гинекологических расстройств клиницисты обнаружили безрадостную картину — высокий риск соматических осложнений.]

Овулирующие пациентки с СПКЯ с нормальной массой тела или даже с её дефицитом — подлинное испытание для начинающего гинеколога, поскольку внешне они совсем не похожи на женщин с синдромом Штейна—Левентала, фотографии которых можно увидеть в большинстве учебников. Кроме того, врача не должно вводить в заблуждение вторичное бесплодие у таких пациенток: у них часто в анамнезе спонтанная доношенная беременность. Печально, что нередко первая беременность у этих женщин заканчивается абортom в юном возрасте. Крайне важно при «овулирующем» фенотипе СПКЯ исключить другие причины гиперандрогенизма, например дефицит фермента 21-гидроксилазы (врождённая дисфункция коры надпочечников, ВДКН).

«Чёрный квадрат» поликистоза

Как и на знаменитом полотне Малевича, под «чёрной краской» изолированных гинекологических расстройств клиницисты обнаружили весьма безрадостную картину: инсулинорезистентность, исполняя ведущую роль в поражении яичников, бьёт **по всему организму**. И эти «удары» (ожирение и метаболические расстройства, гиперкоагуляция, дисфориические и депрессивные симптомы) несут в себе очевидную угрозу, поскольку сопровождаются кардиометаболическим и тромбофилическим рисками, а также опасны для психического здоровья^{6,13}.

Нарушения метаболизма. К метаболическим дефектам при поликистозе относят в основном расстройства **углеводного обмена** — инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, на-

рушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет. В отношении изменений углеводного обмена в настоящее время исследователи изучают одну любопытную версию. Предполагают, что в условиях инсулинорезистентности глюкоза утрачивает свою «эволюционную роль» источника энергии^{14–16}. **Энергообеспечение переходит на жировой путь** — активируется липолиз с массивным выбросом в кровь свободных жирных кислот, обладающих высокой токсичностью и способных «разжигать огонь» метаболических расстройств в органах (в сердце и сосудах, печени, поджелудочной железе). Этот феномен назвали **липотоксичностью**¹⁶, подчеркнув его агрессивный характер.

Сбой в **жировом обмене** первично проявляется лишь лабораторными сдвигами: ростом концентрации липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, аполипопротеина В. Со временем эти изменения катализируют атерогенез и ускоряют поражение сердечно-сосудистой системы^{13,17,18}. Не менее значимое нарушение липидного обмена, чрезвычайно характерное для СПКЯ, — **висцеральное ожирение**.

Нередко у пациенток с СПКЯ с нормальным и немного повышенным ИМТ выявляют висцеральное ожирение. Клинически определить это очень просто: достаточно измерить окружность живота на уровне пупка — при висцеральном ожирении этот показатель превышает 80 см.

Тромбоэмболии. Начало нового тысячелетия ознаменовано открытием — оказалось, что больные СПКЯ составляют группу высокого риска по **венозным тромбоэмболическим осложнениям** (ВТЭО). Исследователи из США опубликовали результаты 9-летнего наблюдения чуть менее 90 тыс. женщин, половина из которых (n=43 506) страдали СПКЯ¹⁹. Риск ВТЭО у больных пациенток оказался на 60% выше, чем у здоровых. В этом жизнеугрожающем осложнении также виновна гиперинсулинемия: она ассоциирована с повышенной концентрацией ингибитора активатора плазминогена и неадекватным фибринолизом, что повышает вероятность тромбоза и тромбоэмболии.

Другие факторы риска, напрямую связанные с инсулинорезистентностью (артериальная гипертензия, дислипидемия, избыточная масса тела и ожирение, сахарный диабет и др.), также значительно усугубляют индивидуальный **риск сердечно-сосудистых осложнений**.

Нарушения психологической и психической сфер. В отличие от прочих осложнений СПКЯ, в нарушениях тонкой сферы высшей нервной деятельности инсулинорезистентность не играет главенствующей роли. Здесь верховенствует **тестостерон**, который вызывает яркие **внешние** симптомы СПКЯ (гирсутизм и акне), тем самым существенно снижая самооценку молодых женщин и настроение в целом. К тому же известно влияние андрогенов на ЦНС — они вносят свою лепту в регуляцию поведения человека.

Психологические проявления при нарушенном балансе андрогенов варьируют от эмоциональной лабильности и сниженного настроения до депрессии средней степени, что в целом может даже попадать «под юрисдикцию» уже «большой» психиатрии. Женщины с СПКЯ имеют четырёхкратно повышенный риск синдрома хронической депрессии и 7-кратный — синдрома генерализованной тревожности по сравнению с общей популяцией^{20,21}. Частота тревожных расстройств у пациенток с СПКЯ составляет 34%²².

Согласно данным другого исследования²³, у четверти женщин с поликистозом яичников можно выявить те или иные расстройства личности. По используемой в США многоосевой нозологической системе психических расстройств DSM-IV, у 28,8% женщин с СПКЯ имеется как минимум одно расстройство по оси I, куда включены преходящие обратимые нарушения (чаще всего социальные фобии и генерализованные тревожные расстройства). Дополнительно у 23,3% фиксируют как минимум одно расстройство по оси II, объединяющей личностные и другие стабильные малообратимые длительные расстройства психики (самое частое — тревожное расстройство).

Диагноз СПКЯ без УЗИ?

В России в диагностике СПКЯ принято руководствоваться Европейскими рекомендациями, принятыми в Роттердаме в 2003 году. Для подтверждения диагноза необходимо наличие у пациентки двух групп признаков из трёх (при этом других состояний, дающих сходную клиническую картину, быть не должно)^{24–26}.

- клинические и/или биохимические признаки гиперандрогенизма;
- нарушение менструальной функции: олиго- или ановуляция;
- УЗ-признаки поликистозных яичников: визуализация не менее 12 фолликулов диаметром 2–9 мм как минимум в одном яичнике и/или объём хотя бы одного яичника более 10 см³ при условии отсутствия доминантного фолликула диаметром более 10 мм.

Именно в связи с Роттердамскими критериями диагностика СПКЯ у подростков представляет особые сложности, поскольку скопление незрелых фолликулов и ановуляция в период полового созревания — физиологическая норма. В связи с этим при верификации диагноза УЗ-картину и ановуляторные циклы не принимают во внимание, а учитывают лишь проявления гиперандрогенизма и олигоменорею.

Однако диагностические сложности возможны не только в подростковом возрасте. Разработчики критериев Национального института здоровья США (NIH) рекомендуют учитывать УЗ-



© deyanggeorgiev / iStockphoto.com

признаки поликистоза лишь в качестве **вспомогательного признака**. Эксперты уверены, что положительные в отношении поликистоза результаты УЗИ служат причиной **гипердиагностики СПКЯ**.

Например, у женщины, соблюдающей «жесткую диету», возможно наличие и олигоменореи, и «подозрительной» эхографической картины. О своём пищевом поведении пациентки предпочитают умалчивать, и в этом случае по Роттердамским критериям ей ошибочно будет поставлен диагноз серьёзного заболевания. Однако под ошибочным диагнозом СПКЯ могут скрываться и другие не менее грозные болезни. И опять же в этом может быть виновато УЗИ.

Схожая ультразвуковая картина при действительно патологических процессах может быть обусловлена также заболеваниями щитовидной железы, гиперпролактинемией, ВДКН, гипоталамической аменореей, андрогенпродуцирующими опухолями, синдромом Кушинга, акромегалией^{25,27}. Именно это объясняет, почему каждый случай СПКЯ — это, несомненно, **диагноз исключения**.

Королевское общество акушеров-гинекологов (Великобритания) рекомендует следующую диагностическую программу при подозрении на синдром Штейна—Левентала²⁸.

1. Верифицировать диагноз — наличие двух Роттердамских критериев из трёх.

2. Провести глюкозотолерантный тест (с 75 г глюкозы) всем больным при наличии избыточной массы тела (ИМТ 25 кг/м² и более) или ожирения (ИМТ 30 кг/м² и более), бесплодия, а также факторов риска: возраст старше 40 лет, гестационный сахарный диабет в анамнезе или сахарный диабет 2-го типа у ближайших родственников.

3. Оценить индивидуальные факторы риска заболеваний сердечно-сосудистой системы (ожирение, недостаточная физическая активность, курение, дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа, в том числе у родственников).

4. Подсчитывать ИМТ, измерять окружность талии и артериальное давление (при каждом визите).

5. Консультировать всех женщин о важности правильного питания, здорового образа жизни и отказа от вредных привычек.

6. Обращать внимание на аспекты психологического портрета пациентки.

Исходя из современных представлений о патогенезе, основополагающими целями лечебной стратегии при СПКЯ в настоящее время признаны две:

1) улучшение чувствительности тканевых рецепторов к инсулину;

2) устранение гиперандрогенизма.

Дополнительно к указанным рекомендациям следует добавить консультирование по контрацепции и подбор средства, наиболее приемлемого для каждой конкретной пациентки.

Обречены на диету. И витамины?

Поскольку основное звено этиопатогенеза — инсулинорезистентность, в лечебных мероприятиях без **модификации образа жизни и пищевого поведения** обойтись невозможно. Хотя далеко не все женщины с СПКЯ страдают ожирением, тем не менее **всем пациенткам** необходимо ограничение продуктов с высоким гликемическим и инсулиновым индексом: сладостей, шлифованных круп (белый рис), сладких фруктов и сухофруктов, высокоуглеводистых овощей (картофель), а также продуктов из белой муки.

Результаты многочисленных экспериментов показали, что гипогликемическая диета замедляет прогрессирование атеросклероза, что чрезвычайно важно для пациенток с СПКЯ, учитывая их предрасположенность к этому заболеванию.

В последние годы растёт число публикаций о важной роли **микронутриентов** при ведении пациенток с СПКЯ. Так, внимание экспертов приковано, в первую очередь, к **витаминам D, B₁₂** и **фолиевой кислоте**.

Например, витамин D контролирует довольно значительную часть генома человека — его молекулы взаимодействуют с **ДНК 2727 генов**, в том числе кодирующих ферменты, которые участвуют в углеводном и жировом обмене, регуляции АД. Инсулинорезистентность и ожирение также коррелируют с уровнем витамина D. Результаты наблюдений показали, что дополнительный приём пациентками с СПКЯ активной формы витамина D (холекальциферола) позволяет улучшить липидный профиль и снизить выраженность инсулинорезистентности. Очевидно, что роль этого витамина в генезе СПКЯ требует дальнейшего изучения²⁹.

Назначить метформин

Для медикаментозной коррекции инсулинорезистентности используют инсулинсенситайзеры*, мировой лидер среди которых — **метформин**. Этот препарат восстанавливает чувствительность тканевых рецепторов к инсулину, и его широко используют для лечения сахарного диабета 2-го типа.

[Нежеланная беременность при некомпенсированном СПКЯ опасна для женщины и плода неблагоприятными исходами (гестационный сахарный диабет, невынашивание, преждевременные роды, преэклампсия).]

У больных СПКЯ инсулинсенситайзеры имеют дополнительное преимущество: доказано, что эти препараты снижают количество циркулирующих **андрогенов** за счёт коррекции гиперинсулинемии и, возможно, прямого влияния на стероидогенез (подавляют синтез андрогенов в тека-клетках яичников)³⁰.

Конечно, способность метформина уменьшать рост волос в андрогензависимых зонах проигрывает в сравнении с антиандрогенами (а потому препарат не рекомендован Эндокринологическим обществом США для лечения гирсутизма)³¹, однако такое действие — несомненный плюс для терапии комбинированной с более активными в этом отношении субстанциями.

Антиандрогены

Из лидеров врачебных назначений при СПКЯ следует отметить **спиронолактон** — это антагонист альдостерона, он конкурентно блокирует рецепторы к андрогенам и подавляет активность 5α-редуктазы.

Сведения о влиянии спиронолактона на метаболизм ограничены. Есть данные о росте содержания ЛПВП при использовании препарата у женщин с СПКЯ, но в то же время отмечено, что при одновременном назначении спиронолактона и гормональных контрацептивов повышается концентрация триглицеридов^{32,33}.

Другой ингибитор андрогеновых рецепторов (без гестагенного влияния) — **флутамид**, который блокирует конверсию тестостерона в более активный дигидротестостерон. Применение флутамида существенно снижает выраженность гиперандрогенизма без вмешательства в углеводный обмен. Отмечено положительное влияние препарата на липидный метаболизм: так, в крови снижается со-

держание общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов. Комбинированная терапия **флутамидом, метформином и КОК** имеет неоспоримые метаболические преимущества, ещё более снижая уровень ЛПНП и повышая — ЛПВП³².

КОК: выбирай, но осторожно

Парадокс, что ни у одного из препаратов из арсенала эндокринной гинекологии в мире нет в списке показаний «терапия СПКЯ». И тем не менее именно комбинированные гормональные контрацептивы служат первой линией терапии СПКЯ по заключению Международного общества эндокринологов, положения которого легли в основу разрабатываемых Российских клинических рекомендаций¹².

Кроме того, при СПКЯ врачи в целом опасаются назначать гормональные контрацептивы. Связано это в первую очередь с тем, что выбор гормональных контрацептивов существенно ограничен склонностью к гиперкоагуляции и **тромбофилическому риску** у таких пациенток. По данным одного из крупнейших когортных исследований, проведённого в США, риск тромбозов при СПКЯ у принимающих КОК возрастает в 2 раза

* Инсулинсенситайзеры — группа препаратов, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину, в результате чего улучшается утилизация глюкозы клетками.

ВЕРИФИКАЦИЯ ДИАГНОЗА СПКЯ



Анамнез и осмотр

- Менструальный цикл:** олиго- или аменорея и/или ановуляция и/или ановуляторное бесплодие, аномальные маточные кровотечения.
- Осмотр:** гиперандрогенизм и/или избыточная масса тела, негроидный акантоз

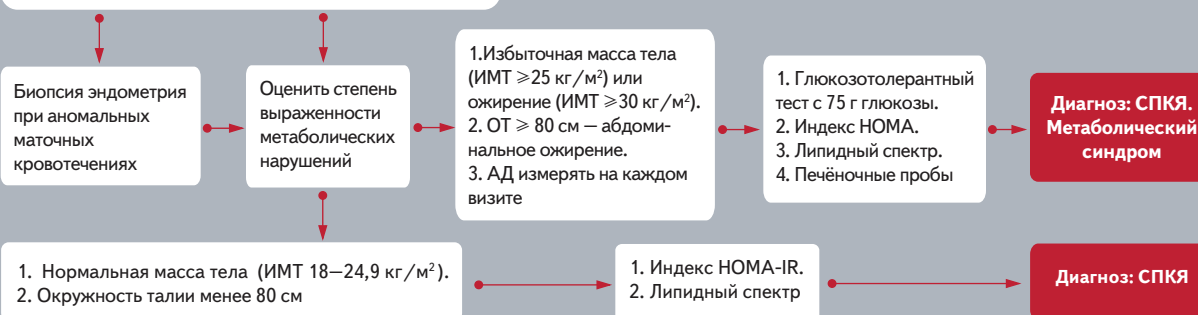
Трансвагинальное УЗИ

- Оценить поликистоз яичников (визуализация не менее 12 фолликулов диаметром 2–9 мм как минимум в одном яичнике и/или объём хотя бы одного яичника более 10 мм³ в отсутствие доминантного фолликула).
- Исключить новообразование в яичниках.
- Определить толщину эндометрия

Исключить другие возможные причины

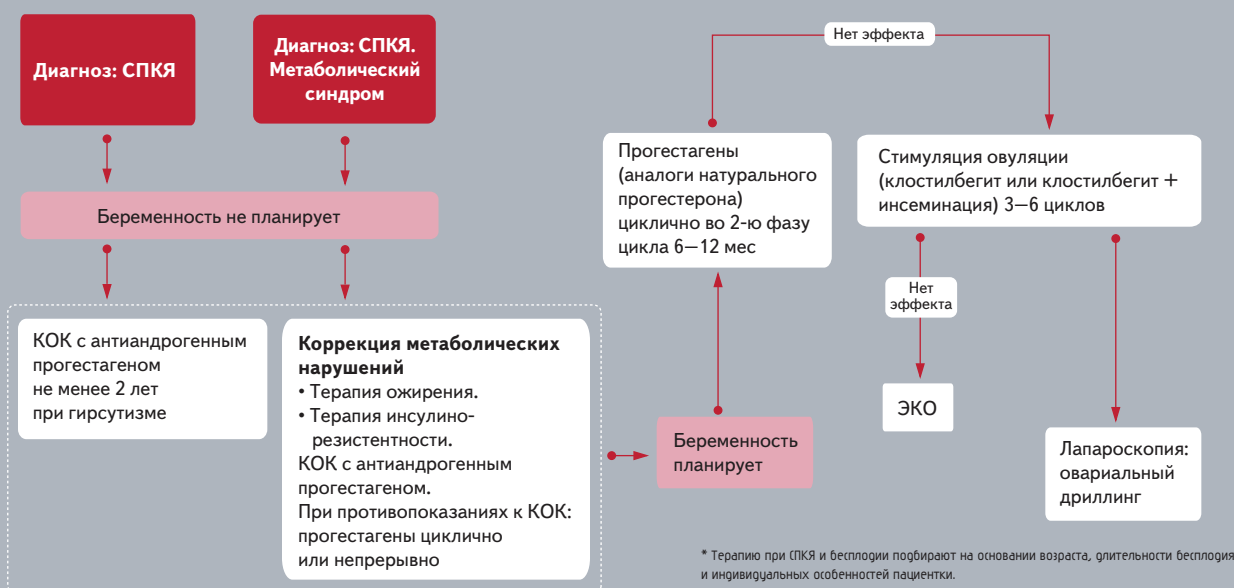
- ### олигоменореи/аменореи/гиперандрогенизма/ожирения
- Алиментарное ожирение.
 - Приём препаратов, вызывающих гиперандрогенизм (анаболические, андрогенные стероиды, вальпроевая кислота).
 - Гиперпролактинемия/пролактинома.
 - Врождённая гиперплазия коры надпочечников.
 - Гормон-продуцирующая опухоль яичника/надпочечника.
 - Болезнь/синдром Кушинга.
 - Идиопатический гирсутизм.

Исследования*: ТТГ; пролактин; общий и свободный тестостерон, 17-ОПГ, ДГА-S, дигидротестостерон, кортизол в суточной моче, КТ, МРТ головного мозга/яичников/надпочечников; генетический анализ на мутации гена *CYP21A2*



* Исследования назначаются в зависимости от симптоматики пациентки.

АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТЕРАПИИ ПРИ СПКЯ*



* Терапию при СПКЯ и бесплодии подбирают на основании возраста, длительности бесплодия и индивидуальных особенностей пациентки.

(без приёма препаратов — в 1,5 раза)¹⁹. Таким образом, выбирая препарат для гормональной контрацепции у этих женщин, важно учитывать его **тромбофилическую безопасность**.

Не менее важно, что данные об использовании КОК при сопутствующей **инсулинорезистентности** также довольно противоречивы, возможно, из-за неоднородного дизайна исследований (нерелевантная выборка по возрасту, антропометрическим и генетическим различиям, неодинаковые методы

[Каждая больная СПКЯ, не заинтересованная в реализации своей репродуктивной функции в ближайшее время, нуждается в контрацепции.]

оценки и длительности наблюдения)³⁴. Как бы то ни было, **страх усугубить метаболические риски** при СПКЯ — значимая причина, по которой врачи назначают КОК этим пациенткам с большой осторожностью и даже перестраховкой.

Тем не менее существуют и **положительные следствия** назначения КОК при СПКЯ. Они снижают секрецию ЛГ, подавляют избыточный синтез андрогенов и увеличивают выработку ГСПС в печени, за счёт чего падает концентрация свободного тестостерона. Кроме того, использование комбинированных гормональных контрацептивов достоверно снижает риск рака эндометрия^{32,35}, а также имеет более чем убедительное контрацептивное действие.

Последнее для пациенток с СПКЯ не менее важно, поскольку любая нежеланная беременность при этом синдроме таит опасность неблагоприятных исходов для женщины и плода (гестационный сахарный диабет, невынашивание, преждевременные роды, преэклампсия). Именно поэтому таким пациенткам особенно важно **планировать** беременность, а значит, каждая больная СПКЯ, не заинтересованная в реализации своей репродуктивной функции в ближайшее время, остро нуждается в грамотной врачебной консультации и подборе приемлемого именно для неё метода контрацепции.

Суммируя вышесказанное, согласно современным воззрениям, критерии **выбора КОК** для больной СПКЯ выглядят следующим образом:

- наличие антиандрогенного действия;
- метаболическая нейтральность;
- гемостазиологическая безопасность.

Именно поэтому приоритетом при назначении обладают средства на основе гестагенов с антиандрогенным действием — **ципротерона ацетат** и **хлормадинона ацетат**. В отличие от ципротерона ацетата, хлормадинона ацетат более избирательно влияет на кожу, устраняя косметические стигмы гиперандрогенизма при СПКЯ — акне, гирсутизм и себорею, угнетающие женскую самооценку³⁶. Кроме того, хлормадинона ацетат блокирует андрогеновые рецепторы, а в сочетании с этинилэстрадиолом (как в препарате «Белара») он также способен снижать выработку андрогенов в яичниках³⁷.

Таким образом, удачный выбор для длительного лечения пациенток с СПКЯ — контрацептив на основе хлормадино-

на ацетата («Белара»). **Во-первых**, это единственный на настоящий момент прогестаген с доказанной **тромбофилической безопасностью**. Это подтверждено результатами масштабного (с участием 46 тыс. женщин) многоцентрового исследования: опасность венозных тромбоэмболических осложнений при приёме этого контрацептивного препарата с этим компонентом практически сопоставима с общепопуляционной и значительно ниже, чем при использовании любого другого КОК³⁸.

Во-вторых, действенность хлормадинона ацетата как антиандрогена достаточна не только для коррекции лёгких проявлений акне, но и для лечения более **тяжёлых дерматопатий**³⁹: выраженного гирсутизма, алопеции, тяжёлой угревой болезни⁴⁰. Показательна работа немецких исследователей, в которой приняли участие около 21 тыс. пациенток⁴¹. Из них 41% предъявляли жалобы на акне. Через 4 мес терапии КОК (этинилэстрадиол + хлормадинона ацетат) у большинства женщин наступило клиническое выздоровление.

В-третьих, итальянские специалисты в 2010 году опубликовали результаты исследования о влиянии хлормадинона ацетата на углеводный обмен у женщин с СПКЯ. За шесть циклов приёма комбинированного контрацептива с 2 мг этого гестагена и 30 мкг этинилэстрадиола уровень глюкозы в крови пациенток остался прежним, а концентрация инсулина даже несколько снизилась. Соответственно, был сделан вывод, что КОК с таким составом не **влияет на метаболизм углеводов**⁴².

И **в-четвёртых**, КОК с хлормадинона ацетатом положительно воздействуют на **настроение и психическое состояние**, уменьшая или полностью устраняя проявления эмоциональной лабильности, тревожности, депрессии⁴³. В основе этого эффекта лежит прямое влияние прогестагена на ЦНС: хлормадинона ацетат повышает содержание в лимбической системе аллопрегнанолона (модулятора активности рецепторов ГАМК) и не препятствует эстрогензависимому повышению концентрации β-эндорфинов⁴⁴. Дополнительным преимуществом КОК с хлормадинона ацетатом у пациенток с СПКЯ можно считать его способность снижать уровень матриксных металлопротеиназ в крови, что ограничивает прогрессирование эндотелиальной дисфункции и таким образом уменьшает опасность сердечно-сосудистых осложнений⁴⁵.



Пересмотр представлений о патогенетической сути СПКЯ пока ещё не коснулся **организационных аспектов** его диагностики и лечения. Сведения о главенствующей роли инсулина всё чаще заставляют клиницистов задаваться вопросом о **разделении сфер** ответственности между эндокринологами и гинекологами.

Однако пока женщины по-прежнему приходят к гинекологам, жалуясь на избыточное оволосение, нерегулярный цикл и бесплодие, и лечат их именно врачи нашей специальности. И делать это правильнее всего в соответствии с новыми представлениями, сколь бы сложной ни казалась задача. **SP**

Любуйся собой!
Наслаждайся жизнью!

- красивая кожа,
хорошее настроение!

Фелара®
30 мкг этинилэстрадиол + 2 мг хлормадинона ацетат

Надежная контрацепция с хлормадинона ацетатом –
производным прогестерона с антиандрогенной активностью



НОВИНКА
3x21
№63



ГЕДЕОН РИХТЕР

- Красивые кожа и волосы¹
- Отсутствие влияния на либидо²
- Безопасность длительного приема³
- Новая экономичная форма выпуска №63

1. H.P.Zabradnik, J. Goldberg and J.-O. Andreas. Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara, Contraception, 1998, 57:1-3-109. // 2. G. Schramm, D. Steffens, A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties, Contraception, 2003, 67: 305-312. // 3. G.Schramm, B.Heskes, Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study, Contraception, 2007;76: 84-90

Реклама



В ЖЕЛЕЗНЫХ ТИСКАХ ОБСТОЯТЕЛЬСТВ

Лечим гемоглобин железом. Опыт белорусских коллег



Авторы: Сергей Николаевич Занько, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии Витебского ГМУ;
Виталий Сергеевич Петухов, канд. мед. наук, ассистент той же кафедры (Витебск)

Копирайтинг: канд. мед. наук Сергей Князев,
Ольга Катаева, Татьяна Рябинкина

В Консенсусе экспертов ВОЗ о преконцепционной подготовке для снижения материнской и детской заболеваемости и смертности, опубликованном в 2013 году¹, проблеме железодефицитных состояний уделено большое внимание. И это вполне обоснованно, поскольку, по оценкам специалистов ВОЗ, в мире страдают анемией **38% беременных**, а это ни много ни мало 32 млн. Ещё анемия поражает 496 млн небеременных женщин репродуктивного возраста (15–49 лет) — не оптимистичный задел на перспективу².

Российская статистика не менее печальна: только в 2013 году анемия осложнила около **23% родов из каждой тысячи**³. Если раньше полагали, что эта проблема затрагивает в основном страны с низким уровнем жизни населения, где недоедание — привычное условие существования подавляющего большинства, то сегодня стало очевидно: диагноз «анемия» нередок и в развитых и вполне цивилизованных государствах.

Пристальное внимание к вопросу железодефицитных состояний со стороны всемирных экспертных организаций — свидетельство того, что проблема наболела. Работа, проводимая в течение последних десятилетий по профилактике и лечению анемии беременных, уже принесла некоторые плоды и позволила снизить заболеваемость в пе-

риод гестации^{4–7}. Так, если в 2003 году в России, по данным Росстата, распространённость анемии беременных составила **19,3%**, то в 2013-м — уже **12,8%**. Тенденция позитивна, однако почти 230 тыс. пациенток с высоким риском осложнений и последующих проблем со здоровьем как самой женщины, так и её ребёнка — более чем достаточное основание для по-

иска новых терапевтических путей. Как нередко показывает практика, **реальные** показатели заболеваемости бывают в разы выше официально задекларированных, поскольку, несмотря на снижение концентрации гемоглобина, диагноз пациентке **так и не выставляют**. И в этом отношении периодически возникающая дискуссия о том, какими критериями пользоваться для диагностики анемии у беременных — ВОЗ или CDC (табл. 1 и 2)^{8,9}, — теряет всякий практический смысл. Что толку, если на практике врачи не используют ни те, ни другие?..

«Переделайте гемоглобин...»

Существует и ещё одна проблема, не позволяющая объективно оценить распространённость анемии у беременных. Она имеет отношение к диагностике: сегодня в большинстве случаев концентрацию гемоглобина определяют вручную по образцам капиллярной крови. При этом не исключена гемодилюция пробы вследствие примеси тканевой жидкости (до сих пор весьма распространён способ усиления тока крови с помощью массажа тканей пальца или надавливания на них), а это становится причиной **заниженных** концентраций гемоглобина. Наиболее актуальна эта проблема у беременных с отёками — у них избыток тканевой жидкости.

Типична ситуация, когда доктор, сомневаясь (иногда обоснованно) в достоверности анализа крови, многократно его «переделывает» и в зависимости от клинической ситуации останавливается на цифрах, правильных с его точки зрения. Насколько точны такие контрольные анализы?

Согласно наблюдениям проф. Сергея Николаевича **Занько** и его коллег (Беларусь), различия в результатах ручного исследования уровня гемоглобина у беременных, полученные на протяжении 1–5 дней, могут довольно серьёзно различаться: от –12 до +10 г/л. Вероятно, именно таким образом можно объяснить феномен «быстрого выздоровления» пациентки — и нового появления анемии.

Концентрация гемоглобина, определённая при ручном методе исследования, в среднем занижена на 9 г/л по срав-

нению с автоматизированным анализом, и эти различия достоверны. Соответственно, **автоматизированный анализ венозной крови** — способ получить наиболее точные результаты, и именно эту методику лучше всего назначать пациентам.

ного взаимодействия, не в последнюю очередь продиктованный высокими рисками сосуществования анемии и беременности. Так, достоверно доказано, что железодефицитная анемия (ЖДА) во время гестации значительно повы-

[Концентрация гемоглобина, определённая при ручном методе исследования («кровь из пальца»), в среднем занижена на 9 г/л по сравнению с автоматизированным анализом, и эти различия достоверны.]

В клинической практике диагноз анемии у беременной, выставленный на основании низкого уровня гемоглобина, требует подтверждения **дефицита железа**, поскольку сама по себе анемия может быть обусловлена различными факторами. «Золотой стандарт» диагностики — определение концентрации сывороточного ферритина — в рутинной работе, к сожалению, до сих пор используют нечасто.

Гравидарные нюансы анемии

Анемия уже давно перешагнула рамки сугубо терапевтической проблемы. Сегодня это уже вопрос междисциплинар-

шает вероятность **ретинопатии** недоношенных новорождённых. Когортное исследование, включившее 254 женщин, родивших детей раньше срока, показало, что почти у 74% участниц был диагностирован дефицит железа и лишь у 26% этот показатель был в норме¹⁰.

Сегодня уже известно, что ЖДА у беременных на 20% повышает риск **материнской смерти**¹¹, а также служит фактором риска преждевременных родов (в 1,5 раза чаще), многоплодной беременности, плацентарной недостаточности, гестоза, маловесности новорождённых, гипогалактии и других проблем^{12–20}. У беременных с этим синдромом на 30% повышена вероятность кесарева сечения, более чем в 5 раз чаще у них возникает необходимость в переливании компонентов крови ($p < 0,001$).

Таблица 1. Данные глобальной базы ВОЗ по анемии, 2008⁸

Распространённость анемии в популяции, %	Уровень значимости для общественного здоровья	Число стран, где достигнут такой уровень
4,9 и менее	Не представляет значимости	0
5–19,9	Слабая значимость	33
20–39,9	Умеренная значимость	91
40 и более	Высокая значимость	68

Таблица 2. Нижняя граница нормальной концентрации гемоглобина у беременных по данным ВОЗ и CDC^{8,9}

Критерии	I триместр	II триместр	III триместр	Послеродовой период
ВОЗ (1972, 1992, 2001)	110	110	110	100
CDC (1989, 1998, 2010)	110	105	110	—

Дети, рождённые такими матерями, в 2,2 раза чаще имеют оценку по шкале Апгар от 5 до 7 баллов, на 28% чаще нуждаются в интенсивной терапии²⁰, у них отмечают задержку нейромоторного развития, поведенческие и психические проблемы^{19,21}.

Публикации в Кокрейновской базе данных и ВОЗ в отношении рисков однозначно свидетельствуют: 8% материнских смертей — **прямое** следствие анемии; опосредованное же влияние значительно шире и связано с увеличением риска кровотечений^{22–24}. Если расширять роль последствий ЖДА в структуре причин материнской смертности, то окажется, что **каждый пятый** случай гибели пациентки (22%) обусловлен этим состоянием²⁴.

[Во время беременности при выраженной гемической гипоксии наступает срыв компенсаторных возможностей, нарушается маточно-плацентарный кровоток, а в последующем — и собственная гемодинамика плода.]

Кроме того, ВОЗ рекомендует рассматривать анемию и дефицит железа как значимый фактор риска **смерти детей** в перинатальном периоде, однако пока число работ, подтверждающих подобные выводы, ограничено⁸, и проблема требует дальнейшего исследования, тем более что есть и обратные данные — тяжёлая анемия для плода благоприятна (см. далее).

При анемии беременных плацентарное ложе реагирует на изменённый состав крови активацией адаптационных механизмов. Далее патофизиологический сценарий типичен: при выраженной гемической гипоксии наступает срыв компенсаторных возможностей, нарушается маточно-плацентарный кровоток, а в последующем — и собственная гемодинамика плода^{25–27}.

Достаточно **контраверсионными**, хотя и не лишёнными оснований, можно считать публикации о том, что некоторые риски у беременных с умеренным снижением концентрации гемоглобина могут быть **ниже**, чем обычно^{22,28–31}. Правда, стоит отметить, что многие из этих научных сообщений сделаны ещё в начале века. Так, в историческом аспекте мож-

но рассматривать профессиональную дискуссию американских исследователей в 2001 году: проведённая ими научная работа показала, что лишь тяжёлая анемия во время беременности ассоциирована с высоким риском материнской смерти, тогда как для анемии лёгкой и средней степени тяжести подобная связь не выявлена³². Позднее оказалось, что анемия при беременности не связана с риском неонатальной смерти, а выявленная в III триместре анемия даже сопутствует меньшему риску мертворождаемости³¹. Для плацентарного ангиогенеза условия **относительной** гипоксии даже более благоприятны, чем нормо- или гипероксия^{33–36}. Предположительно такое состояние даже следует считать физиологическим, поскольку, вероятно,

оно защищает плод от деструктивного и тератогенного действия активных форм кислорода^{33,34}, регулирует инвазивные и пролиферативные свойства трофобласта и поддерживает стволовые клетки в полипотентном состоянии³³.

Противоречивый характер данных о влиянии анемии на течение и исходы беременности инициировал проведение метаанализов контролируемых клинических испытаний под эгидой ВОЗ и Кокрейновского сотрудничества; результаты этих метаанализов регулярно пересматриваются³⁰. С самой высокой степенью доказательности было показано, что умеренное снижение концентрации гемоглобина (лёгкая анемия) не только **не ухудшает** течение и исходы беременности, но и ассоциировано с **лучшими** показателями состояния новорождённых в сравнении с нормальным уровнем гемоглобина³⁰.

Эмиссар железа

И хотя анемия лёгкой степени во время беременности, по всей видимости, не грозит неблагоприятными последстви-

ями, всё же более выраженные степени болезни требуют своевременной диагностики и лечения. При этом терапевтические мероприятия не должны иметь целью повышение абсолютного уровня гемоглобина — ориентироваться следует на концентрацию **ферритина** как депонированной, биодоступной и нетоксичной формы железа во внутриклеточной среде. И поскольку концентрация сывороточного ферритина коррелирует с его содержанием внутри клеток, то для диагностики дефицита железа в организме вполне уместно назначать анализ именно на сывороточный ферритин.

Помимо того что ферритин служит **депо железа** и по его уровню можно судить о дефиците этого элемента в организме, также ферритин обладает **ангиогенным действием**: индуцирует пролиферацию эндотелиоцитов и образование кровеносных сосудов. Если железа не хватает, «под ударом» может оказаться тканевое кровообращение.

Дополнительное свойство ферритина важно в условиях воспаления — он **вяжет калликреины***, уменьшая тем самым интенсивность воспалительной реакции.

Таким образом, низкая концентрация сывороточного ферритина в I триместре — своеобразный маркер дефицита железа — может обусловить несовершенный плацентарный ангиогенез, повысить риск плацентарной недостаточности и других осложнений³⁷.

Ловушка для железа

Наиболее часто ЖДА манифестирует во II триместре беременности, когда плацента уже сформирована, а терапия железосодержащими препаратами запоздала и не может существенно снизить имеющиеся риски. Это значит, что лечить надо раньше. Согласно авторским данным проф. С.Н. Занько и его коллег, распространённость анемии в I триместре беременности не превышает 7,8%, а вот латентный дефицит железа выявляют уже у 68% женщин.

Чаще всего у беременных бывает анемия лёгкой степени тяжести

* Калликреины — ферменты группы протеиназ, катализируют производство кининов из кининогенов. Кинины — одни из ключевых биохимических участников воспалительного процесса.



Тайна третьей планеты

В тканях взрослого человека содержится около 4–5 г железа, и оно ежедневно понемногу выводится из организма. Основные пути, по которым 26-й элемент таблицы Менделеева покидает организм, — выделение с желчью (65%) и мочой (33%); незначительные потери происходят со слущивающимся эпителием³⁸. Масштабы этого явления зависят от пола и индивидуального состояния. Так, меньше всего железа теряют здоровые взрослые мужчины среднего возраста — около 1 мг/сут.

[Природа позаботилась о женщинах в период лактации: физиологические потери железа при грудном вскармливании намного ниже средней потери при менструации.]

Несколько бóльшие потери железа происходят у женщин в репродуктивном периоде — до 1,4 мг/сут, в основном за счёт менструаций. Ещё существеннее этот элемент женский организм расходует при беременности, особенно в двух последних триместрах, а также в послеродовом периоде, когда потребность в восполнении возрастает уже до 5–6 мг/сут. Повышенный расход обусловлен не только растущим объёмом циркулирующей крови — железо необходимо также для правильного развития головного мозга плода и участвует в формировании иммунной системы.

Для нормального прохождения всего цикла, который начинается с зачатия и завершается по окончании периода лактации, требуется внушительное количество железа — около 1100–1300 мг: 500 мг — на возросший эритропоэз, 300 мг — на развитие плацентарного комплекса, около 250 мг «уходит» при физиологической кровопотере в родах и 180–200 мг — естественная физиологическая потребность за весь этот период³⁹.

Любопытно, что мудрая природа позаботилась о женщинах в период лактации: хотя они и теряют железо с молоком во благо детского здоровья, однако эти потери при грудном вскармливании намного ниже средней потери при менструации⁴⁰.

Детям нужен металл

При недостаточном получении железа **развитие плода** нарушается, и возрастает риск ряда неблагоприятных последствий: рождения ребёнка со сниженной массой тела, гипоксии в родах, анемии плода, ante- и интранатальной гибели, внезапной смерти новорождённого.

Развитие плода при железодефицитном состоянии имеет и отдалённые последствия, поскольку интенсивное формирование тканей нервной системы требует поддержания в них нормальной концентрации этого элемента. К примеру, в головном мозге концентрация железа в норме достигает 21,3 мг/100 г (для сравнения: в печени почти вдвое ниже — 13–14 мг/100 г).

Учитывая эти факты, а также многочисленные доказательства необходимости данного элемента для организма матери и плода, железо стали включать в состав практически всех витаминно-минеральных комплексов, предназначенных для профилактического приёма на **прегравидарном этапе**.

Организм **новорождённого** интенсивно расходует сохранённые запасы железа на своё быстрое развитие. Оптимальный материал для восполнения этих запасов — материнское грудное молоко. Интересно, что в женском молоке концентрация железа в 2 раза выше, чем в коровьем, а всасывание этого элемента усилено в 5 раз. У новорождённых, находящихся на грудном вскармливании, метаболизм железа всегда сбалансирован. И напротив, у детей, находящихся на искусственном вскармливании или получающих молоко женщин с выраженной анемией, дефицит этого элемента влияет на развитие, в частности, нервной ткани.

Так, у них резко снижены эмоциональные реакции, а в дальнейшем высока вероятность задержки интеллектуального развития. Доказана связь между алиментарной недостаточностью железа в дошкольном возрасте и снижением эффективности образовательных процессов за счёт низких способностей к концентрации у таких детей⁴¹.

В дружной компании

При **лечении анемии** следует помнить, что независимо от количества железа в препарате часть его останется неусвоенной и в случае передозировки будет способствовать развитию запоров и прочих проблем с пищеварительным трактом. И хотя это кажется странным, однако в натуральных пищевых продуктах также зачастую содержится намного больше железа, чем может «пропустить» стенка кишечника. Невысокий коэффициент усвоения служит защитным барьером для предотвращения гемосидероза, поскольку естественное выведение этого элемента ограничено, а физиологические потери незначительны и в норме должны свободно компенсироваться потребляемой пищей.

Назначение лекарственных препаратов с **низким содержанием** железа снижает риск передозировки. Кроме того, представляется оптимальной формула препарата с пролонгированным действием — она не создаёт избыточной концентрации железа в пищеварительном тракте, а обеспечивает постепенное высвобождение активных веществ: как самого железа, так и нутриентов, необходимых для его полноценного всасывания в кишечнике.

При низком содержании железа в препарате ценна каждая молекула вещества, и именно поэтому необходимо обеспечить их максимальное проникновение через кишечный барьер в организм. Интересно, что на количество усвоенного железа влияет целый набор разнообразных ингибиторов и активаторов. Наиболее активные пищевые **ингибиторы** — это чай, кофе, **молоко**, и их одновременный приём с железосодержащими препаратами сводит всю терапию на нет. Самый сильный **активатор** всасывания — витамин С, причём количество усваиваемого железа прямо пропорционально содержанию в пище аскорбиновой кислоты. Этот витамин усиливает всасывание железа, восстанавливая трёхвалентные катионы Fe^{3+} до двухвалентных Fe^{2+} , которые образуют более легкорастворимые соединения.

При лечении анемии желательно воздействовать сразу на несколько путей её формирования, в частности на синтез гемоглобина и эритроцитов. Усилить эти процессы помогают ещё несколько активных веществ.

- **Фолиевая кислота** — важнейший фактор предотвращения аномалий развития плода, участвует в процессах синтеза ДНК и РНК, формировании эритроцитов.
- **Витамин B_{12}** — участвует в образовании гемоглобина, эритроцитов, в метаболизме белков, жиров, углеводов.
- **Лизин** — незаменимая аминокислота, входит в состав молекулы гемоглобина.
- **Пантотеновая кислота** — входит в состав кофермента А, стимулирует процессы абсорбции и обмена.
- **Никотиновая кислота** — участвует в синтезе гемоглобина.
- **Медь** — обязательная составляющая различных ферментов, необходимых для правильного развития мозга, сердечно-сосудистой и скелетной систем, абсорбции железа, она также катализирует внедрение железа в порфирин при синтезе гемоглобина^{*42}.

* Указанные нутриенты входят в состав препарата для лечения анемии «Фероглобин- B_{12} ».



(94–98%), и теоретически этой группе пациенток препараты железа должны помогать лучше всего, однако на деле оказывается иначе — от 39 до 53% женщин остаются резистентными к проводимой терапии. Отчего так происходит? Чаще всего из-за сочетания анемии и какой-либо **воспалительной реакции**. Гораздо реже наблюдают мальабсорбцию железа в кишечнике, низкую комплаентность пациентки к назначенной терапии или другие ещё более редкие причины.

На фоне постепенного увеличения заболеваемости наших современниц, особенно жительниц городов, очень часто беременность возникает «поверх» уже имеющейся хронической инфекции. В таких случаях анемия у пациентки теряет свой истинно железодефицитный характер. Этот процесс многогранен:

- под действием провоспалительных цитокинов (ФНО-α и ИЛ-1) снижаются синтез и биологическая активность **эритропоэтина**;
- **абсорбция** железа в кишечнике уменьшается, а степень его **связывания** с ферритином и макрофагами возрастает;
- нарушается экспрессия эритроцитарных **рецепторов к трансферрину**: их становится больше^{37,38}.

Таким образом, терапия железосодержащими препаратами оказывается бессильна нормализовать гемопоэз, и даже повышение дозы лекарств не помогает преодолеть терапевтическую резистентность — такая тактика, напротив, сопряжена с дополнительными рисками.

Объяснить это несложно: в пищеварительном тракте всасывается лишь определённое количество железа, а то,

что сверх, остаётся в просвете кишки неабсорбированным. Получается, как ни увеличивай дозировку, терапевтический результат будет одинаковым^{34,39}, а вот слизистая оболочка кишечника может пострадать. Патофизиологическим механизмом в таком случае становится **локальный оксидативный стресс**, а следствием — прогрессивное ухудшение абсорбции и... пролонгирование имеющегося воспаления. Порочный круг налицо, а анемия как была, так и есть.

Самым чувствительным и быстрым маркером острой фазы воспаления служит **С-реактивный белок**³⁷. Он никак не взаимодействует с ферропротеинами и не участвует в процессе метаболизма железа (в отличие, например, от церулоплазмينا, гаптоглобина и трансферрина), поэтому его количественное определение помогает дифференци-



© iae2studio / Shutterstock.com

[Железодефицитное состояние на фоне воспаления во время беременности — именно та клиническая ситуация, при которой анемию не надо лечить железосодержащими препаратами. В первую очередь нужно устранить очаг инфекции.]

ровать причину стойкой, не поддающейся терапии анемии. Разумеется, параллельно необходимо контролировать также концентрации гемоглобина и сывороточного ферритина.

Тактические манёвры

ЖДА на фоне воспаления во время беременности чрезвычайно распространена — в зависимости от триместра она составляет от 33 до 54% всех случаев анемии. Как это лечить? По всей видимости, придётся ломать стереотипы, поскольку это как раз та ситуация, когда анемию беременных **не надо** лечить железосодержащими препаратами.

Чтобы вылечить анемию на фоне воспаления, в первую очередь целесообразно санировать очаг инфекции и лишь затем назначать железосодержащие препараты; сочетание же во времени санации и ферротерапии способствует лишь персистенции воспаления, но не даёт корректировать анемию. Хотя, к сожалению, именно такой ошибочный вариант терапии используют на практике чаще всего.

Эффективность лечения анемии имеет смысл оценивать через 2—3 нед от начала приёма препаратов железа, сравнивая гематологические показатели с исходным уровнем⁴⁰. Повышение за это время концентрации гемоглобина менее чем на 2% в неделю, гематокрита менее чем на 0,5% и количества эритроцитов менее чем на 1% говорит о неэффективности терапии⁴⁰.

Очень важно чётко осознавать разницу между эффективной и неэффективной терапией железосодержащими препаратами. Концентрация гемоглобина, составлявшая 100 г/л, за 2 нед **эффективного** лечения может возрасти лишь до 104 г/л. Эта разница иногда остаётся незамеченной из-за погрешности ручных методов исследования, а также вследствие преждевременного выполнения контрольных анализов.

Всему своё время, и если анемия была выявлена в стационаре после лечения комплексным железосодержащим препаратом («Фероглобин-В₁₂»), контроль, вероятнее всего, будет выполнен уже амбулаторно.



Основные усилия по борьбе с анемиями средней и тяжёлой степени у беременных разумно сосредоточить на прегравидарном этапе и в I триместре. Конечно, можно добиться некоторого улучшения гемограммы и у пациенток с анемией, манифестировавшей только во II и III триместрах, однако с точки зрения профилактики акушерских рисков гораздо лучше делать всё **заранее**. Кроме того, следует помнить о высокой частоте сочетанности анемии и воспаления, а значит, и о пользе **одновременного** контроля гемоглобина, сывороточного ферритина и концентрации С-реактивного белка.

Неэффективные клинические стереотипы укоренились в повседневной практике, и надо их постепенно — хотя чем скорее, тем лучше! — выкорчёвывать. Благо есть разумно обоснованные методики им на замену. [1]

Библиографию см. на с. 162—167.



Vitabiotics Ferroglobin[®] B12

Комплексный подход в профилактике и лечении железо- и витамин В₁₂-дефицитных анемий

- Железо в безопасной дозировке
- Комплекс компонентов для лучшего всасывания и усваивания железа

Разрешен к приему беременным и детям с первого года жизни



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ ИЛИ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Регистрация: Фероглобин-капс. БАД, РНЛ77.77.11.003.Е.851911.12.11 от 07.12.2011 г.
Фероглобин-сироп. Лекарственное средство. ПН0216014/01 от 10.09.2009



успеть... похудеть

Метаболический синдром и беременность: о рисках
и терапевтических возможностях



Авторы: Ирина Вячеславовна Савельева,
докт. мед. наук, доц., зав. кафедрой акушерства
и гинекологии №1 Омской ГМА;
Сергей Владимирович Баринов, докт. мед. наук,
проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии
№2 той же академии (Омск)

Копирайтинг: Ипастова Ирина

В научном мире давно бьют тревогу: полнота — не просто избыток жира в организме, а сложное патологическое состояние со множеством взаимосвязанных метаболических нарушений; эксперты ВОЗ даже специальным термином их объединили — «**метаболический синдром**»¹. Повышенный риск сахарного диабета (СД) 2-го типа и сердечно-сосудистые осложнения — первые, но далеко не последние в «послужном списке» этого синдрома²⁻³.

Однако, несмотря на растущую тревогу исследователей, она остаётся не услышанной простым населением: число людей с избыточной массой тела в мире со сменой двух столетий увеличилось более чем в 2 раза и продолжает расти во всех возрастных группах, а Россия сегодня **замыкает тройку стран** с наибольшим количеством полных людей⁵. Что и говорить, даже клиницистам ещё не в полной мере передалось беспокойство, о чём свидетельствуют отсутствие общепринятых принципов диагностики метаболического синдрома и протоколов лечения.

Как бы то ни было, в среднем около **15% беременных имеют ожирение**⁶, то есть каждая шестая-седьмая⁷ женщина из-за отсутствия адекватных медицинских мер вступает в беременность со множественными метаболическими нарушениями, способными предопределить исход гестации отнюдь не в лучшую сторону. Своевременно предпринять меры, чтобы не дать метаболическому синдрому реализоваться в акушерские осложнения, — прямая обязанность каждого прогрессивного акушера-гинеколога. Именно об этом и пойдёт речь в настоящей статье.

Метаболический синдром вызывает большой интерес у исследователей, и на то есть две основательные причины. Первая — **высочайшая распространённость** этого недуга, принявшая характер пандемии: по данным ВОЗ, им страдают около 20–30% взрослого населения планеты, и 90% людей с ожирением в их числе^{5,7}.

Вторая причина пристального внимания к метаболическому синдрому заключается в том, что на его фоне значительно **повышается заболеваемость: у каждого второго** пациента с этим патологическим состоянием в течение 7 лет развивается СД 2-го типа³, почти **в 6 раз** увеличивается вероятность сердечно-сосудистых катастроф^{2,4}, существенно возрастает риск жировой дистрофии печени, желчекаменной болезни, рака эндометрия, шейки матки, яичников и молочных желёз, депрессивных расстройств^{8–13}.

Принимая во внимание оба обстоятельства — высокую частоту метаболических нарушений в популяции и связанный с ними высокий риск ряда заболеваний, — многие исследователи настоятельно призывают клиницистов диагностировать метаболический синдром на ранних стадиях и стараться лечить его своевременно. И к акушерам-гинекологам это относится далеко не в последнюю очередь. Во-первых, потому, что из десяти человек с метаболическим синдромом шесть оказываются женщинами¹⁴ — они более подвержены метаболическим нарушениям. И во-вторых, у женщин негативные последствия синдрома выходят за рамки общесоматического здоровья, существенно влияя на репродуктивную функцию.

Однако прежде о том, что же такое метаболический синдром.

Метаболический синдром: исторические аспекты

Одной из работ, на которых основан фундамент современных представлений о метаболическом синдроме, выступает труд американского учёного в области сердечно-сосудистых заболеваний проф. Нормана М. Каплана (Norman M. Kaplan); работа называется «Смертельный квартет» (The Deadly Quartet, 1989)¹⁵. Этим названием профессор объединил четыре, как он совершенно справедливо предположил, взаимосвязанных патологических состояния — **ожирение, артериальную гипертензию, СД 2-го типа и гипертриглицеридемию**. Он был убеждён, что пусковой кнопкой в развитии этого симптомокомплекса выступает именно ожирение и обусловленная им инсулинорезистентность. Точные патогенетические механизмы ожирения и связанных с ним нарушений тогда ещё установлены не были — доказательства правоты проф. Каплана появились позже.

Миновало четверть века: за это время концепция метаболического синдрома окрепла, получив научное обоснование. **Инсулинорезистентность** действительно оказалась верным спутником ожирения, и именно с её помощью, как выяснилось, работают патогенетические механизмы метаболического синдрома. Не случайно инсулинорезистентность в той или иной степени регистрируют в среднем **у девяти из десяти** пациентов с висцеральным ожирением (накопление избыточной

Доказательств много не бывает!

Одна за другой появляются публикации, посвящённые метаболическому синдрому; и вот совсем недавно, в 2015 году, наши коллеги из Китая представили результаты исследования, чрезвычайно похожего на то, что провели наши акушеры-гинекологи, — были проанализированы исходы беременности у женщин с нормальной (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²) и избыточной массой тела/ожирением (25 кг/м² и более)¹⁶. Исследование было ретроспективным, а общее количество участниц составило 3 тыс. человек, однако результаты оказались очень похожими.

Выяснилось, что при метаболическом синдроме во время гестации гораздо чаще развиваются акушерские осложнения и возникает необходимость в оперативном родоразрешении.

- Артериальная гипертензия — в 7,7 раза.
- Гестационный сахарный диабет — в 2 раза.
- Преэклампсия — в 2 раза.
- Преждевременный разрыв плодных оболочек — в 2 раза.
- Преждевременные роды — в 2,5 раза.
- Послеродовые кровотечения — в 1,5 раза.
- Необходимость кесарева сечения — более чем в 2 раза.

Диагностируем метаболический синдром

Для верификации метаболического синдрома в настоящее время актуальны критерии Международной федерации по диабету (International Diabetes Federation, IDF) 2005 года¹⁷: диагноз ставят при **обязательном наличии центрального абдоминального ожирения**, определяемого при окружности талии у женщин более 80 см, и **двух любых** критериев (см. ниже).

Именно этими рекомендациями IDF и руководствовались авторы настоящей статьи для диагностики метаболического синдрома.

- Содержание триглицеридов в крови — 1,7 ммоль/л и более или специфическое лечение этого нарушения.
- Концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности — 1,29 ммоль/л и менее или специфическое лечение этого нарушения.
- Повышенное артериальное давление (систолическое более 130 мм рт.ст., диастолическое более 85 мм рт.ст.) или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии.
- Повышение уровня глюкозы в плазме крови, определённого натощак, более 5,6 ммоль/л или ранее диагностированный сахарный диабет 2-го типа.

массы тела больше в области живота), но **редко наблюдают** при нормальной массе тела¹⁸. Кроме того, установлено, что снижение чувствительности тканей к инсулину напрямую зависит от того, насколько масса тела превышает идеальную. Причина этого, кстати, заключается в том, что клетки жировой ткани, адипоциты, активно продуцируют вещества (лептин, резистин, адипонектин, цитокины, ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8 и некоторые другие), изменяющие чувствительность тканей к инсулину¹⁹.

Итак, именно **ожирение** и провоцируемое им **ослабление биологических эффектов** инсулина на ткани становятся первопричиной метаболического синдрома. А дальше запускаются механизмы, активируемые инсулинорезистентностью, и возникают метаболические нарушения¹⁸. При этом патологическая реакция начинается с бессимптомного сбоя обменных процессов и постепенно прогрессирует, вплоть до манифестации заболеваний и их осложнений.

Вот они — **четыре ступени** метаболических нарушений.

1. Первый уровень — нарушение обмена веществ.

- Углеводов: инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе.
- Липидов: абдоминальное ожирение, дислипидемия.
- Белков: нарушение синтеза белка в печени.
- Гормонов: понижение концентрации соматотропного гормона и прогестерона, увеличение доли свободных андрогенов, уровня кортизола, норадреналина.

2. Второй уровень — системный:

- нарушение реологических свойств крови;
- изменение биологических характеристик форменных элементов и химического состава плазмы;
- нарушение свёртывающей системы;
- изменения свойств эндотелия сосудов;
- нарушение микроциркуляции крови в органах и тканях.

3. Третий уровень — первичный нозологический:

- развитие атеросклероза сосудов, гипертонической болезни, СД 2-го типа и других заболеваний.

4. Четвёртый уровень — вторичные заболевания и осложнения:

- развитие ишемической болезни сердца, хронической почечной недостаточности, ишемических нарушений других органов и систем организма.

Опасно для беременности!

В числе множества патогенетических механизмов, провоцируемых ожирением и приводящих к метаболическому синдрому, есть один, который сулит особенно неблагоприятные прогнозы при беременности. Этот механизм — **системная дисфункция эндотелия и протромботический эффект**²⁰.

Молекулярные механизмы развития этих состояний хоть и не в полной мере, но всё же известны: дисфункция

ЧЕМ ГРОЗИТ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ?

SP



эндотелия сосудов развивается из-за нарушения синтеза оксида азота с угнетения его биологических функций, таких как вазодилатация (расслабление гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов), регуляция активности перекисного окисления липидов, пролиферации гладкомышечных клеток и адгезии моноцитов к эндотелию сосудов и некоторых других. А вот состояние гиперкоагуляции на фоне метаболического синдрома обеспечивает белок PAI-1, он же ингибитор активатора плазминогена, который активно продуцируют **адипоциты висцеральной жировой ткани**. Повышенные концентрации этого белка многие исследователи не без оснований считают маркером высокого риска тромбозов²⁰.

Принимая во внимание всего лишь **эти два** патогенетических механизма — эндотелиальную дисфункцию и протромботический эффект, — опасность метаболического синдрома при беременности обретает масштаб настоящей катастрофы. И результаты исследования, проведённого под руководством авторов настоящей статьи, становятся тому наглядным подтверждением.

Чем грозит метаболический синдром при беременности?

В общей сложности в исследовании приняли участие 313 беременных: 212 женщин с метаболическим синдромом (основная группа) и 101 соматически здоровая пациентка (группа сравнения). Для диагностики синдрома (см. плашку) определяли рост, массу тела, ИМТ, при этом килограммы, набранные за беременность, не учитывали; оценивали липидный спектр крови по содержанию общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности; измеряли уровень глюкозы и инсулина в плазме крови, подсчитывали индекс Каро*. Для оценки состояния плода использовали фетальный мониторинг, ультразвуковую фетометрию и доплерометрию.

Беременных основной группы распределили ещё на три подгруппы в зависимости от выявленных у них симптомов метаболического синдрома.

- Женщины **первой** группы (n=95) имели по три (четыре) симптома: СД 2-го типа и/или инсулинорезистентность, дислипидемию и абдоминальное ожирение.
- Во **вторую** группу (n=43) были определены беременные с четырьмя (пятью) симптомами: уже указанными + артериальной гипертензией.
- К **третьей** группе (n=74) были отнесены те, кто имел три (четыре) симптома: СД 2-го типа и/или инсулинорезистентность + абдоминальное ожирение + артериальную гипертензию.

Результаты исследования оказались более чем удручающими. У подавляющего большинства на фоне метаболического синдрома беременность протекала неблагоприятно уже с ранних сроков (у 85%). При этом наиболее частым осложнением был **угрожающий выкидыш** — у 81% беременных, тогда как

у соматически здоровых женщин в группе сравнения его частота оказалась **в 2,5 раза** ниже (32%). Чрезвычайно интересно, что угроза прерывания беременности чаще всего возникала у женщин второй подгруппы с симптомокомплексом «СД 2-го типа и/или инсулинорезистентность + дислипидемия + абдоминальное ожирение + артериальная гипертензия».

По сравнению с общепопуляционной «нормой» у женщин с метаболическим синдромом почти **в 4 раза чаще** развивались симптомы **преэклампсии** (отёки, артериальная гипертензия и протеинурия) — **у 63** против 17%; при этом **у 19%** в основной группе они **прогрессировали** в умеренную и ещё **у 15%** — в тяжёлую преэклампсию. В семи из 10 случаев имело место раннее появление симптомов: отёки голеней регистрировались уже с 26—27 нед гестации, протеинурия и артериальная гипертензия присоединялись позже. Немаловажно, что чаще всего симптомы преэклампсии развивались опять же у женщин второй подгруппы с симптомокомплексом «СД 2-го типа и/или инсулинорезистентность + дислипидемия + абдоминальное ожирение + артериальная гипертензия».

У 54% женщин с метаболическим синдромом клинически диагностирована хроническая плацентарная недостаточность, в частности, у 36% был **снижен плодово-плацентарный кровоток**, у 27% в III триместре выявлены признаки **гипоксии** плода, в 17% обнаружена **задержка роста плода**, при этом в девяти из 10 случаев к ней присоединилась преэклампсия. У 11% беременных с метаболическими нарушениями гестация осложнилась **преждевременной отслойкой**

Самый «опасный» жир

Метаболический синдром «начинается» с ожирения, но вот что удивительно: важен не столько избыток жировой ткани как таковой, сколько её **тип**. Установлено, что риск СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний гораздо выше при **андроидном** ожирении (жир сосредоточен преимущественно в области верхней половины туловища, на животе и интраабдоминально): данную закономерность выявили ещё в середине прошлого столетия, а к настоящему времени получили этому научное объяснение.

Оказывается, что в равном объёме брюшного и подкожного жира содержится **разное** количество адипоцитов: в висцеральной жировой ткани их существенно больше, и, следовательно, они активнее продуцируют биологически активные вещества, которые нарушают чувствительность к инсулину с последующим запуском метаболических нарушений.

[Инсулинорезистентность — верный спутник ожирения: именно с её помощью, как выяснилось, работают патогенетические механизмы метаболического синдрома.]

* Индекс Каро — отношение концентрации глюкозы в крови (выраженной в моль/л) к уровню инсулина (в мкЕд/мл).



[Поскольку пусковой кнопкой метаболического синдрома выступает избыточная масса тела, терапия должна быть направлена на её снижение.]

нормально расположенной плаценты, а у 18% — **кровотечениями** в последовом и раннем послеродовом периодах.

Без сомнения, метаболический синдром у беременной — это большой риск, причём речь идёт как о тромботических, так и об акушерских осложнениях²⁰. И об этом непременно следует помнить, как, впрочем, и о том, что особенно неблагоприятный сценарий развития событий для беременной и её ребёнка обеспечивает симптомокомплекс «СД 2-го типа и/или инсулинорезистентность в сочетании с дислипидемией, абдоминальным ожирением и **артериальной гипертензией**».

Умение убеждать

Не менее любопытны выводы зарубежных коллег о влиянии ожирения и метаболического синдрома у беременной на здоровье будущего ребёнка. Для клинициста эти данные могут сослужить добрую службу: оперируя ими, он сможет **убедительно объяснить** своей пациентке,

для чего ей стоит побороться с лишней массой тела.

Одна из широко обсуждаемых проблем — **макросомия плода и избыточная масса тела** на протяжении жизни, если его мать, будучи беременной, сама имела «лишние килограммы». У таких женщин в 6 раз чаще рождаются дети с макросомией — таковы результаты китайского популяционного исследования 2015 года с участием более 6 тыс. человек²¹. Более того, в возрасте 3–6 лет дети таких женщин имеют **более чем 2-кратный** риск избыточной массы тела — об этом сообщают авторы другого китайского проспективного исследования 2015 года, участниками которого стали более 100 тыс. матерей²².

Кстати, довольно распространена точка зрения, что именно материнское ожирение вносит наибольший вклад в высокую распространённость детского ожирения во всём мире и в России в частности: по приблизительным оценкам, в нашей стране 27% детей до 2 лет, то есть почти каждый третий, имеют из-

быточную массу тела; из них 21% находятся на грани ожирения²³.

Однако хуже всего, что такие дети уже с раннего возраста, как выяснилось, **в 3 раза более склонны** к развитию метаболического синдрома со всеми вытекающими отсюда рисками, чем дети, чьи матери имели нормальную массу тела^{24–26}. И это вселяет страх за будущее поколение: многие дети с избыточной массой тела/ожирением с ранних лет имеют факторы риска раннего атеросклероза, артериальной гипертензии, дислипидемии, инсулинорезистентности, СД 2-го типа, сосудистых нарушений²⁷.

Не упустить момент

Учитывая неблагоприятный прогноз беременности, которая развивается на фоне метаболического синдрома, акушеру-гинекологу следует быть особенно внимательным в отношении **акушерских и тромботических** осложнений у беременных с избыточной массой тела.

В идеале же принципиально важно успеть предпринять профилактические мероприятия, направленные на предупреждение возможных осложнений, ещё **в прегравидарном периоде**. Необходимо, чтобы уже **к зачатию** у женщины были максимально «сглажены» гемостазиологические нарушения, на фоне которых развиваются акушерские проблемы.

Поскольку **пусковой кнопкой** метаболического синдрома выступает избыточная масса тела, терапия должна быть направлена на её снижение. Однако сразу следует оговориться: благоприятный эффект на акушерские и перинатальные исходы окажет похудение именно до беременности, но ни в коем случае не во время неё, иначе результат получится прямо противоположный ожидаемому.

А вот что касается собственно **ожидаемого** эффекта, результаты исследования авторов настоящей статьи также интересны. Они не остановились на изучении исходов беременности у женщин с метаболическим синдромом — это стало лишь первой частью их работы; дополнительно оценили, насколько похудение способно улучшить исходы беременности.

Итак, на втором этапе исследования была сформирована группа женщин, которые имели метаболический синдром (n=34) и планировали беременность.

В рамках прегравидарной подготовки им был назначен снижающий массу тела препарат, содержащий **сIBUTРАМИН** и микрокристаллическую целлюлозу; действие сибутрамина направлено на уменьшение аппетита с последующим снижением количества потребляемой пищи и на усиление термогенеза, способствующего повышенному расходу энергии.

Во время лечения все участницы исследования использовали надёжные методы контрацепции, что крайне важно, поскольку в соответствии с инструкцией к препарату «Редуксин» — под таким названием зарегистрирован сибутрамин в комбинации с микрокристаллической целлюлозой в нашей стране — он противопоказан во время беременности.

Через 3–6 мес терапии вес пациенток снизился в среднем на 3–15 кг (в зависимости от целей лечения). Особенно порадовали исходы **наступившей в дальнейшем беременности**.

Частота симптомов преэклампсии **снизилась в 2 раза** — с 63 до 32%. Особенно важно, что ни у одной из женщин с метаболическим синдромом, прошедших прегравидарную подготовку, симптомы **не прогрессировали до тяжёлой преэклампсии**, что было весьма характерно для «неподготовленных» к гестации беременных с метаболическим синдромом (см. ранее).

Плацентарная недостаточность возникала **в 1,5 раза реже**: у 36 против 54% женщин с метаболическим синдромом в отсутствие прекоцепционной подготовки (именно столько женщин основной группы в общей сложности имели признаки плацентарной недостаточности — сниженный плодово-плацентарный кровоток, гипоксию и/или синдром задержки роста плода, см. ранее).

Не отмечено случаев невынашивания и недонашивания; оценку по шкале Апгар 8 баллов получили 96% новорождённых, и только 8% были в состоянии лёгкой асфиксии, хотя и в этих случаях не возникла необходимость курации в отделении интенсивной терапии.

Несмотря на обширные негативные последствия метаболического синдрома при беременности, предотвратить неблагоприятный исход можно, главное — успеть сделать это **вовремя**.



Неотвратимо ползут вверх цифры, отражающие количество россиян с избыточной массой тела²⁸ и ожирением, — это мужчины и женщины, пожилые и молодые, беременные. В отношении последних гинекологу следует проявлять особую бдительность: риск **акшерских** и **тромботических**, а также **перинатальных** осложнений у них чрезвычайно высок, как, впрочем, и опасность рождения детей со склонностью к полноте и метаболическому синдрому уже с ранних лет жизни. И если женщина, перешагнувшая далеко за порог идеальной массы тела, оказалась у гинеколога ещё до беременности, врачу крайне важно позаботиться о том, чтобы она была непременно проконсультирована эндокринологом. Лишние килограммы до беременности должны быть сброшены, а метаболический синдром — вылечен. **SP**

Библиографию см. на с. 162–167.

Редуксин® Мет

НОВАЯ КОМБИНАЦИЯ РЕДУКСИНА и МЕТФОРМИНА

в одной упаковке

для снижения веса у пациентов с избыточной массой тела¹ или ожирением в сочетании с СД 2 типа²



В упаковке содержатся

таблетки
метформин 850 мг

капсулы Редуксин®
в состав которых входит 2 активных компонента:
сIBUTРАМИН 10 мг или 15 мг и
микрокристаллическая целлюлоза³

Редуксин® Мет повышает эффективность терапии и улучшает приверженность к лечению пациентов с ожирением и СД 2 типа^{2,3}

Метформин	Редуксин®
- Снижает инсулинорезистентность² - Снижает гипергликемию² - Положительно влияет на липидный обмен²	- Достоверно снижает вес и уменьшает окружность талии^{2,3} - Способствует формированию правильного пищевого поведения и поддержанию сниженной массы тела^{2,3} - Способствует нормализации уровня ЛПНП, ЛПВП, и снижению ЧСС, САД, ДАД^{2,4} - Не вызывает привыкания и синдрома отмены⁶ - Обладает самой широкой собственной доказательной базой^{1,3} по безопасности применения³

Краткая инструкция по препарату Редуксин® Мет

Группировочное название. Метформин + (сIBUTРАМИН + целлюлоза микрокристаллическая). **Форма выпуска:** набор по 20 таблеток метформина + 10 капсул сибутрамина + МКЦ; набор по 60 таблеток метформина + 30 капсул сибутрамина + МКЦ. **Состав.** Метформин — таблетки: 850 мг; сибутрамин + МКЦ; капсулы 10 + 158,5 мг и 15 + 158,5 мг. **Показания к применению.** Снижение массы тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела 27 кг/м² и более в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией. **Способ применения и дозы.*** Рекомендуемая начальная доза составляет 1 таблетку, содержащую 850 мг метформина, и 1 капсулу, содержащую 10 мг сибутрамина. Таблетки и капсулы следует принимать утром одновременно, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (1 стакан воды) в сочетании с приемом пищи. Если через одну-две недели не достигнуты оптимальные значения концентрации глюкозы в крови, следует увеличить дозу метформина до 2 таблеток. Обычная поддерживающая доза метформина составляет 1700 мг в сутки. Максимальная суточная доза метформина составляет 2550 мг. Если в течение 4-х недель от начала лечения не достигнуто снижение массы тела на 2 кг, то доза сибутрамина увеличивается до 15 мг/сут; лечение препаратом Редуксин® Мет не должно продолжаться более 3 месяцев у пациентов, которые недостаточно хорошо реагируют на терапию, т.е. которым в течение 3-х месяцев лечения не удалось достичь снижения массы тела на 5% от исходного показателя. Длительность лечения не должна превышать 1 год. **Фармакологическое действие.** Метформин: пероральный гипогликемический препарат из группы бигуанидов, снижает гипергликемию, не приводит к развитию гипогликемии; повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками; тормозит глюконеогенез в печени; оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Сибутрамин селективно тормозит обратный захват серотонина и норадреналина из синаптической щели в нейронах ЦНС, усиливает и пролонгирует чувство насыщения, что снижает количество потребляемой пищи; активирует β- и β-адренорецепторы адипоцитов, стимулирует процессы термогенеза и увеличивает расход энергии организма; действуя на обе стороны энергетического обмена, сибутрамин способствует снижению массы тела и длительному поддержанию достигнутых результатов. Микрокристаллическая целлюлоза обладает сорбционными свойствами и неспецифическим детоксикационным действием. **Противопоказания.*** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; нарушение функции почек и/или печени, беременность и период кормления грудью, возраст до 18 лет и старше 65 лет, диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома, сердечно-сосудистые заболевания (в анамнезе и в настоящее время): ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, стенокардия), хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, окклюзирующие заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения), неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) выше 145/90 мм рт.ст.). **Побочные действия.*** Метформин: лактоцидоз, желудочно-кишечные расстройства, кожные высыпания, нарушение показателей функции печени. Сибутрамин: сухость во рту, бессонница, головная боль, головокружение, тахикардия, повышение АД, запор, повышенное потоотделение. **Взаимодействие.*** Метформин: лечение метформинем необходимо отменить в зависимости от функции почек за 48 ч до или на время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и не возобновлять ранее 48 ч после; при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной, во время приема препарата следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол. Сибутрамин: ингибиторы обратного захвата серотонина, триптаны, производные алкалоидов спорыньи, оптоидные анальгетики, противокашлевые средства центрального действия повышают риск развития серотинного синдрома; рифамицин, антибиотик из группы макролидов, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и дексаметазон могут ускорять метаболизм сибутрамина; совместное применение сибутрамина с препаратами для лечения психических расстройств противопоказано. **Условия хранения.** В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. **Срок годности.** 3 года (таблетки — 3 года, капсулы — 3 года). **Регистрационный номер:** ПП-002403 от 18.03.2014. Отпускается по рецепту врача. **Производитель:** ООО «Озон», 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песчаная, 11. Тел.: (495) 640-25-28.

*Для получения более подробной информации следует ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Индекс массы тела 27 кг/м² и более в сочетании с алиментарным ожирением.
2. Инструкция по медицинскому применению РХ ПП-002403 от 18.03.2014.
3. Никулина Т.В. Этиология, патогенез, лечение ожирения. Практическая медицина. 2015;1(86).
4. Журавлева М.В., Черных Т.М. Рациональная фармакотерапия ожирения: особенности применения препарата Редуксин®. Вестник Российской Федерации. 2013;4.
5. Мельниченко Т.А., Романцова Т.И., Журавлева М.В. Всероссийская программа безопасного снижения веса «ПримВера». Итоги первого года проведения. Ожирение и метаболизм. 2014;1(38).
6. Аметов А.С. Эффективное лечение ожирения — путь борьбы с эпидемией Diabetes mellitus. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2013;5.
7. Романцова Т.И. Основные принципы регуляции энергетического обмена. Consilium Medicum. 2014;4.
8. Ерихова Е.В., Комисникова Т.А., Галеева М.О. Сибутрамин: мифы и реальность. Ожирение и метаболизм. 2014;4.

*Снижение массы тела способствует снижению АД и ЧСС у пациентов с ожирением и контролируемой артериальной гипертензией.
**Среди всех зарегистрированных в РФ препаратов, содержащих сибутрамин

ПРОМОМЕД

Реклама



Для библиографических ссылок
• Князев С.А., Рыжова Т.Е. Визуальные методы оценки дилатации
шейки матки в родах // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала
StatusPraesens. — 2015. — №4 (27). — С. 141–145.

РОД
ЗАЛ

ЭТЮД В БАГРЯНЫХ ТОНАХ

Визуальные методы оценки дилатации шейки матки в родах



Авторы: Сергей Александрович Князев, канд. мед. наук; Татьяна Евгеньевна Рыжова, StatusPraesens (Москва)

Влагалищное исследование — самая частая процедура, которой подвергают почти каждую женщину в течение родов. То, что к этому исследованию вообще-то существуют строгие показания, которые должны быть отмечены в документации, давно **уже никого не смущает**. «...Я хочу вас посмотреть», — говорит врач безапелляционным тоном, и 99 рожениц из 100 подчиняются его требованию. Количество проведённых исследований у одной роженицы может быть таким, что контейнер с использованными перчатками переполняется ещё до конца родов.

Доверие пациентки к врачу, безусловно, хорошо. Однако ещё **в учебниках XIX века**, предназначенных для крестьянских повивальных бабок, было весьма точно подмечено: «Ввести палец в рукав матки не мудрено, двигать им там во все стороны также не диковинка; но не так-то легко выполнить это скоро и с толком»¹. Какое открытие современный акушер надеется совершить, повторяя с завидным упорством данную процедуру каждые 20–30 мин? Осмысленно ли так поступать? Или это — ненужное вмешательство, симптом врачебного психологического рукоблудия, подмеченный ещё немецким акушером Генрихом Фритчем (Heinrich Fritsch) и описанный им в далёком 1885 году², когда врач или повивальная бабка буквально каждые четверть часа исследуют влагалище женщины, чтобы с утешением произнести единственную фразу: «Он ещё продвинулся»?

Насколько опасны эти манипуляции с влагалищем рожавшей женщины, есть ли в них какой-либо **практический смысл** и существует ли **грамотная альтернатива** определения прогресса родовой деятельности при чём-то настойчивом желании вести постоянный контроль за ходом процесса?

В сегодняшнем акушерстве влагалищное исследование — рутина, регламентированная рядом нормативных документов. Безусловно, бессмысленным его назвать нельзя — оно позволяет определить предлагающую

часть, наличие или отсутствие плодного пузыря, состояние шейки матки и получить прочие данные, влияющие на врачебную тактику.

В принципе с развитием технического прогресса часть этой информации

[При нормальном состоянии роженицы и плода достаточно косвенных подтверждений о правильном ходе процесса, оценить который может акушерка, что делает возможным врачебное невмешательство в физиологический процесс.]

Трудный путь прогресса

Игнац Земмельвайс (1818—1865) — венгерский профессор, первый в мире определивший связь между грязными руками акушера и возникновением родильной горячки; был затравлен коллегами и помещён в психиатрическую клинику.

Густав Михаэлис (1798—1848), немецкий акушер-гинеколог, будучи директором гинекологической и акушерской клиники в г. Киле (Германия), внедрил методику И. Земмельвайса по обработке рук медицинского персонала. Несмотря на снизившуюся частоту случаев родильной горячки, коллеги и подчинённые категорически отказались продолжать выполнять эти рекомендации. В результате родильная горячка начала с прежней частотой собирать свою смертельную дань. После гибели от родильной горячки своей кузины по вине коллег Г. Михаэлис впал в депрессию и покончил с собой.

можно получить, к примеру, с помощью УЗИ, хотя целесообразность такой замены спорна прежде всего по экономическим соображениям и **вопросам профессиональной квалификации** — врач, привыкший действовать только с помощью инструментальных методов, становится беспомощным при их отсутствии.

Перечень акушерских ситуаций, при которых необходимо влагалищное исследование, относительно стабилен и понятен, но как часто такую манипуляцию надо делать, ког-

[Кокрейновский обзор, опубликованный в 2013 году, констатировал отсутствие данных с высоким уровнем доказательности, которые могли бы отнести влагалищное исследование к методикам, позволяющим улучшить исход родов и избежать перинатальной смертности.]

да ничего нового не происходит, особенно если речь идёт о процессе родов? Этот вопрос регулярно поднимают в научной литературе, при этом часть исследований проводят в строгом соответствии с требованиями доказательной медицины.

Так, Кокрейновский обзор об информативности этой процедуры в родах, опубликованный в 2013 году³, констатировал **отсутствие** данных с высоким уровнем доказательности, которые могли бы отнести влагалищное исследование к методикам, позволяющим улучшить исход родов и избежать перинатальной смертности. Однако и веских доводов для запрета этой процедуры тоже нет.

Меркнущие «золотые стандарты»

Не стоит забывать и о том, что влагалищное исследование **не так уж безобидно**. Конечно, в наше время оно не сопряжено с такой опасностью, как во времена Игнаца Земмельвайса (Ignaz Semmelweis) и Густава Михаэлиса (Gustav Michaelis), которые пали жертвами агрессивной отсталости коллег, не признававших никакой обработки рук перед обследованием женщины. Однако обсеменение родовых путей крайне неуместной там госпитальной микрофлорой при осмотре неизбежать всё равно невозможно, и гораздо разумнее было бы минимизировать опасность вероятных осложнений. К тому же при влагалищном исследовании **нарушается природный иммунологический барьер** — пробка из шеечной слизи; дополнительно существует опасность **повреждения плодного пузыря**. Так что потенциальный элемент риска всё же присутствует.

По всем медицинским канонам, польза от полученной при исследовании информации должна многократно превышать связанные с ним риски. Однако насколько точна эта информация? По данным «Руководства по эффективной помощи при беременности и рождении ребёнка» (один из самых востребованных учебников Oxford University Press)⁴, влагалищное исследование в родах следует относить к процедурам с **невысоким уровнем информативности**.

И это утверждение не приходится считать голословным, так как проводимые с помощью фантомов шейки матки испытания «врачебного мастерства» демонстрируют неутешительные результаты: диагностическая точность влагалищного исследования составляет примерно 48—56%, причём при увеличении дилатации шейки матки эта точность будет ещё меньше^{5,6}.

Проведённая в 2004 году на более современных фантомах шейки матки оценка практических умений врачей⁷ выявила ещё менее утешительные данные — с точностью до 1 см расширение шейки матки врачам удалось определить **всего в 19%** всех влагалищных исследований! Такую же невысокую точность имеет попытка определить расположение предлежащей части — при сравнении данных влагалищного исследования и трансабдоминального УЗИ частота совпадений составила всего 31,5%⁸.

Снизить влияние невысокой точности отдельного влагалищного исследования можно только увеличением интервала между процедурами, за который разница в данных станет очевидной, во много раз превышающей пресловутую точность в 1 см. Вывод напрашивается сам собой: частые влагалищные исследования как минимум **бессмысленная**, неинформативная процедура.

Видим, слышим, осязаем

А имеются ли вообще альтернативные способы, не требующие сложной аппаратуры, при помощи которых возможно оценить динамику родов? Конечно, они существовали и существуют — это, как ни странно, **визуальные признаки** раскрытия шейки матки.

По информативности и точности они, конечно, не могут соперничать ни с грамотно выполненным влагалищным исследованием, ни тем более с инструментальными методами. Однако такая точность и **не нужна** — при нормальном состоянии роженицы и плода **достаточно косвенных подтверждений** о правильном ходе процесса, оценить который может акушерка (или даже нетипичная для российского родовспоможения доула), что делает возможным врачебное невмешательство в физиологический процесс.

Американские исследователи Сюзан Маккей (Susan McKay) и Джойс Робертс (Joyce Roberts) предположили, что в качестве оценки процесса родов можно использовать материнские поведенческие реакции^{9–11}, характерные для разных степеней раскрытия¹². Так, в **латентной фазе родов** женщина обычно разговаривает нормально или же с небольшим усилием. У неё нет сильной потребности отдыхать между схватками, и скорее всего она продолжит или начнёт разговор после каждой из них. На раскрытии 4–7 см женщине обычно нужен отдых между схватками, она прекращает разговоры, больше дышит, издаёт больше звуков. **При раскрытии 7–9 см** женщина чаще всего начинает «рычать», повторять один и тот же звук или «мантру». По мере приближения к **полному раскрытию** маточного зева женщину могут одолевает необоснованные страхи, она чаще просит об обезболивании или немедленном оперативном родоразрешении. **При полном раскрытии** женщина может притихнуть и «уйти в себя». У потуг свой набор звуков — низкие и открытые.

Наиболее красочно поведенческие реакции описаны в учебниках по акушерству XIX века, когда отсутствовала анестезия в родах. С широким внедрением обезболивания родов поведенческие реакции **изменились**, и выстроить доказательную систему скорее всего невозможно.

Физиологический «термометр»

Из методов визуальной оценки течения I периода родов, таких как высота стояния контракционного кольца, следует выделить один качественно отличаю-



© Prime976 / iStockphoto.com

Доула: нам такое нужно?

Доула (греч. doula — служанка, рабыня) — женщина, помогающая при родах. Она не имеет права использовать медикаментозные методы, однако оказывает роженице психологическую и эмоциональную поддержку, может выполнять лёгкий массаж с целью ослабления болевых ощущений, проводить с женщиной дыхательную гимнастику, а также рефлексотерапию. Кроме того, доула может быть законным представителем роженицы, хотя принимать решения роженица всё же должна сама.

За рубежом с профессиональными доулами клиники подписывают соглашения о сотрудничестве, как, например, делает больница Денбери (Danbury Hospital) в Нью-Йорке. Доулы здесь проходят сертификационные циклы и становятся официальными сотрудницами.

щийся от остальных тем, что даёт возможность наблюдать за динамикой родовой деятельности с относительно высокой точностью. Речь идёт о феномене, который получил название **багровая линия**. В иностранной литературе для его обозначения используют аналогичный термин «purple line».

Багровая линия представляет собой изменение цвета кожи межъягодичной складки. Участок покраснения берёт своё начало в области ануса и постепенно распространяется в виде узкой полоски вверх по мере прогрессии раскрытия шейки матки, благодаря чему и было приведено сравнение с термометром. Как только линия **физиологического «термометра»** достигает верхней точки межъягодичной складки, можно говорить о полном открытии маточного зева¹¹.

Механизм формирования этого индикатора динамики родовой деятельности, **чрезвычайно предположительный**, таков: появлению багровой линии способствует выраженное давление подлежащей части плода на окружающие ткани. Это давление вызывает перегрузку вен крестцовой области, а с учётом того, что кожный покров над крестцом достаточно тонкий,

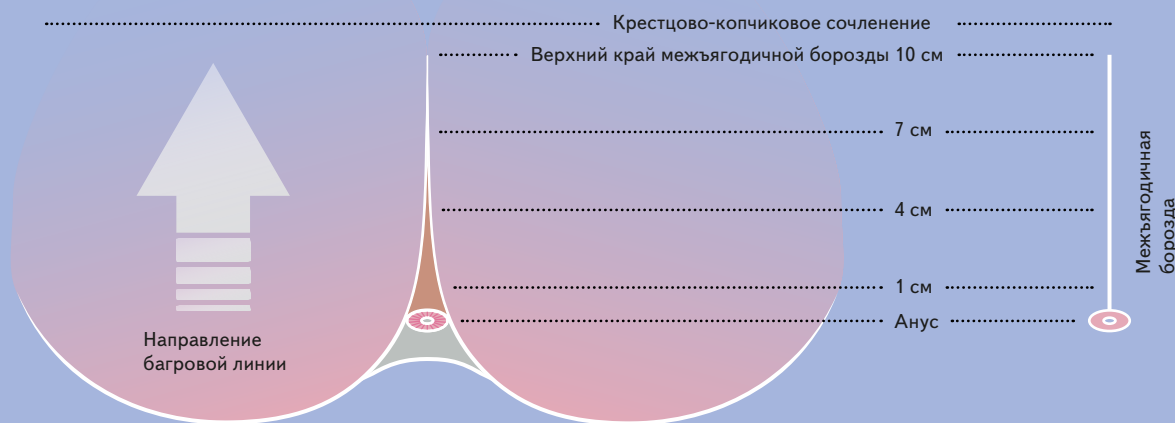
к тому же здесь отсутствует подкожно-жировая клетчатка, эта **венозная перегрузка** находит своё отображение в появлении багровой линии.

Первое научное упоминание об этом явлении относится к 1990 году, когда в одной из статей журнала The Lancet были опубликованы результаты исследования 48 женщин со спонтанной родовой деятельностью, проведённого Домиником Бирном (Dominic Byrne) и Кейтом Эдмондсом (Keith Edmonds)¹³. Багровая линия была отмечена у 89% рожениц и абсолютно отсутствовала у 10% пациенток¹⁴, однако главное наблюдение — это чёткая **корреляция** между длиной линии, дилатацией шейки матки и стадией опущения головки плода¹⁴. Позднее этот метод оценки родовой деятельности был применён Л. Хоббс (L. Hobbs) в 1998 году, о чём была написана статья как об альтернативной методике оценки развития родовой деятельности¹³.

Интересный сравнительный анализ данных влагалищного исследования и багровой линии провели в иранской клинике «Омолбанин» (Omolbanin) в прошлом году. Во избежание

[Из методов визуальной оценки течения I периода родов следует выделить один качественно отличающийся от остальных тем, что даёт возможность наблюдать за динамикой родовой деятельности с относительно высокой точностью. Речь идёт о феномене, который получил название багровая линия.]

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ «ТЕРМОМЕТР» ДИНАМИКИ РОДОВ



Первые признаки багровой линии выглядят как яркие точки вокруг ануса. По мере дилатации шейки матки цвет кожи межъягодичной складки меняется по направлению от ануса к её верхнему краю, что в сантиметрах соответствует степени раскрытия шейки матки.

необъективного суждения влагалищное исследование и измерение багровой линии выполняли с участием двух врачей, не знающих о результатах, полученных друг другом, что позволило научной работе быть более объективной — как минимум «перекрёстной слепой». Измерения проводили каждый час совместно с влагалищным исследованием.

Результаты оказались следующими. Багровая линия была визуализирована у 75,3% женщин во время активной фазы родов¹³. С увеличением дилатации шейки матки число участниц исследования, у которых проступила багровая линия, росло. Если при раскрытии шейки матки на 3 см линию наблюдали у 66,4% рожениц, то на 10 см — у 84%. Авторы пришли к выводу, что появление багровой линии в большинстве случаев позволяет рекомендовать этот неинвазивный метод как способ оценки родовой деятельности.

Популярность метода растёт

Результаты исследования, проведённого в одной из клиник Шотландии, очень близки с данными, полученными иранскими специалистами. В группу вошли 144 женщины, среди которых были первородящие и повторнородящие. Критериями отбора послужили следующие показатели: возраст — 16 лет и старше, одноплодная беременность, её физиологическое течение, а также развитие родовой деятельности в срок доношенной беременности. У 122 женщин родо-вая деятельность развивалась спонтанно, а у 32 была индуцирована.

Багровая линия была зафиксирована на разных этапах раскрытия шейки матки у 109 рожениц (76%). Так же как и в исследовании иранских коллег, отмечена корреляция между длиной багровой линии, раскрытием шейки матки и положением головки плода. Для получения более точных результатов был проведён сравнительный анализ массы тела новорождённых и длительности родов у женщин с появлением багровой линии и без неё, однако различий между группами выявить не удалось¹⁵.

Это исследование подтверждает выводы упомянутых ранее Д. Бирна и К. Эд-

От жужжания до мантры

Конечно, не все женщины кричат во время родов. Некоторые даже способны порассуждать на разные отвлечённые темы — от инструментов, лежащих на столе врача, до фирм, выпускающих косметику, — не отрываясь от процесса. Иные издают поскуливающие звуки или «жужжат». На многих форумах, которые активно посещают беременные, указано, что крик во время родов создаёт немедленную гипоксию ребёнку. На деле, разумеется, взаимосвязь не такая прямая: просто сократившаяся диафрагма нагнетает давление в брюшной полости и обеспечивает качественные потуги, а при крике воздух из грудной клетки выходит, как из спущенного воздушного шара, и диафрагма расслабляется. Именно поэтому так называемые «школы молодой мамы» стараются научить своих клиенток правильному дыханию и даже иногда рекомендуют мантры — произнесение длительных фраз, не имеющих смысловой нагрузки, на едином дыхании.

мондса¹¹, что багровая линия присутствует у большинства женщин в период родовой деятельности. Тем не менее так и не ясно, почему же эта линия не проступила у 24% женщин, что и было отмечено в двух больших исследованиях.



Безусловно, врач переживает за исход родов, но его нетерпение в желании собственноручно убедиться в правильном ходе процесса, кстати сказать, обратно пропорциональное опыту, не всегда нравится пациенткам. Профессор кафедры акушерства и гинекологии Оттавского университета Беверли Чалмерс (Beverly Chalmers) опубли-

можному числу, поскольку эта процедура не только имеет инфекционный риск, но и психологически расценивается женщиной как вторжение в её приватность. Эрудиция врача заключается не только в заучивании правил и протоколов действующих отраслевых стандартов, но и в знании и умении использовать альтернативные методы, один из которых — багровая линия.

Конечно, существует ряд вопросов, ответа на которые пока нет: почему у четверти женщин этот признак отсутствует, есть ли различия между расовыми и этническими группами и некоторые другие. Даже механизм появления самой линии пока точно не выяснен. Тем не менее уже одно то,

[Одно то, что в двух третях всех родов есть наглядный индикатор, позволяющий ориентироваться в динамике родов без влагалищного исследования, делает багровую линию как минимум заслуживающей внимания прогрессивных врачей и акушеров.]

ковала данные независимых опросов, проводившихся среди рожавших женщин, — у 50% матерей-респондентов болезненные влагалищные исследования отмечены как негативные воспоминания о прошедших родах¹⁶. Полностью отказаться от осмотров *per vaginam* в обозримом будущем, естественно, не представляется возможным, надо хотя бы стремиться к их минимально воз-

что в двух третях всех родов у нас есть наглядный индикатор, позволяющий в ряде случаев ориентироваться в динамике родов без влагалищного исследования, делает багровую линию заслуживающей внимания прогрессивных врачей и акушеров. SP

Библиографию см. на с. 162–167.

Для библиографических ссылок

• Князев С.А. Клинический разбор парных случаев: материнской смерти (острый жировой гепатоз печени беременных) и near miss (HELLP-синдром) // StatusPraesens. — М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №4 (27). — С. 147–153.

успеть до точки невозврата

Клинический разбор парных случаев: материнской смерти (острый жировой гепатоз печени беременных) и near miss (HELLP-синдром)

Докладчик: Татьяна Евгеньевна Феоктистова, канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №3 ФПК и ППС Ростовского ГМУ (Ростов-на-Дону)

Рецензент: Елизавета Юрьевна Лебеденко, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии №3 ФПК и ППС Ростовского ГМУ (Ростов-на-Дону)

Автор-обозреватель: Сергей Александрович Князев, канд. мед. наук, StatusPraesens (Москва)

Одним из методов, позволяющих современным клиницистам шаг за шагом отвоёвывать жизни матерей в критических акушерских ситуациях, можно считать своевременный аудит и чёткий разбор клинических случаев. Особенно если речь идёт о парных клинических случаях, когда при схожих обстоятельствах исходы оказались неодинаковыми — материнская смерть или near miss. Единственная и основная цель таких обсуждений состоит не столько в поисках виновных, сколько в обобщении и систематизации знаний, выработке разумных решений, создании условий для того, чтобы врач, столкнувшийся с подобной ситуацией, оказался готов к ней.

Существует мнение, что редко возникающие клинические ситуации попросту не успевают сформировать у врача навык быстрого реагирования на них. К такой категории «нечастых» можно отнести острый жировой гепатоз печени. Однако мера ответственности остаётся высокой в любом случае вне зависимости от личного опыта. В предлагаемом ниже разборе фигурируют две реальные истории. В одной из них пациентка была окружена множеством смежных специалистов, так и не сумевших вовремя распознать критическую ситуацию. В другой — смещение клинических акцентов оказалось компенсировано грамотной маршрутизацией. Предлагаем разобраться.

Досье 1. It's the final countdown

Первобеременная 23 лет (беременность желанная, наступила спонтанно) на учёт в женскую консультацию встала в 6 нед беременности. В I триместре развивался ранний токсикоз с рвотой до 3 раз в сутки. По данным инструментальных и лабораторных исследований, проведённых по стандарту «Физиологическая

беременность», до 30 нед отклонений от нормы не было. Из лекарственных препаратов беременная получала минерально-витаминный комплекс «Компливит "Мама"» и фолиевую кислоту.

Маршрутизация с элементами высшего пилотажа

16 дней до исхода. В 32 нед беременности женщину стали беспокоить горечь во рту, тошнота, изжога, и она обратилась в родовспомогательное учреждение II уровня. При осмотре акушерских заболеваний не было выявлено. Для консультации был приглашён гастроэнтеролог, который направил беременную в больницу скорой медицинской помощи (БСМП) с подозрением на острый гастрит. В БСМП женщину осмотрели хирург, инфекционист и невролог, не выявившие нарушений по своему профилю и снова направившие пациентку в отделение патологии беременности. Дежурный врач повторно осмотрел женщину, зафиксировав, что ранее озвученные жалобы сохраняются; при обследовании в биохимическом анализе крови изменений нет, в клиническом анализе крови незначительный лейкоцитоз $9,8 \times 10^9/\text{л}$ без сдвига лейкоцитарной формулы. Па-

[Возникшее у пациентки профузное кровотечение и ДВС-синдром служат закономерными и патогенетически обусловленными проявлениями острого жирового гепатоза печени.]

Пациентке был выставлен диагноз: «Беременность 32–33 нед. Подозрение на язвенную болезнь желудка. Распространённый остеохондроз с преимущественным поражением шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника. Плечелопаточный периаартрит справа». Это стало основанием для очередного направления пациентки в БСМП, откуда после осмотра хирурга с заключением об отсутствии острых желудочно-кишечных заболеваний женщина была отправлена снова в отделение патологии беременных. Неудивительно, что после такой сложной маршрутизации, с тремя разворотами на 180°, женщина поехала не в стационар, а домой.

13 дней до исхода. Через сутки с прежними жалобами пациентка обратилась в поликлинику, где была осмотрена гастроэнтерологом, который поставил диагноз «обострение хронического гастрита» и назначил терапию «Гасталом» в амбулаторном режиме и диету.

Комментарий рецензента. Почти на протяжении недели пациентка была практически вне наблюдения. А это тот золотой период, когда женщину скорее всего ещё можно было спасти. Беременная была в поле зрения специалистов самых разных клинических профилей, её консультировали, но так и не смогли распознать начало заболевания: повышение уровня лейкоцитов стало манифестацией преджелтушной формы болезни. Более того, клинические проявления не исчезали, наоборот нарастали, что вполне закономерно. Однако время, к сожалению, было упущено.

9 дней до исхода. Через 2 дня у беременной усилилась изжога, стали возникать тошнота и периодическая тянущая боль внизу живота, появились отёки голеней, в связи с чем она обратилась в отделение патологии беременных учреждения II уровня. Состояние при поступлении было расценено как удовлетворительное. При осмотре кожный покров и видимые слизистые оболочки бледные; обращали на себя внимание иктеричные склеры; на коже сухие расчёсы, признаки дерматита в области лба, верхнего плечевого пояса. Размеры матки соответствуют сроку беременности, она легко возбудима. Положение плода продольное, предлежит головка. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, до 144 ударов в минуту. Шевеления плода ощущает хорошо. При влагалищном исследовании шейка матки длиной до 2,5 см, плотная, отклонена кзади, наружный зев закрыт. Головка плода над I плоскостью. Экзостозов нет. Мыс не достижим. Женщина **была госпитализирована** с диагнозом: «Беременность 32–33 нед. Отёки, вызванные беременностью. Хронический гастрит в стадии обострения. Лекарственная аллергия.

Распространённый остеохондроз с преимущественным поражением шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника. Плечелопаточный периаартрит справа». План дальнейшего ведения — полное клинико-лабораторное обследование, консультации смежных специалистов и соблюдение рекомендаций гастроэнтеролога.

Пациентке назначено лечение:

- раствор сернокислой магнезии 25% 10 мл на 100 мл физиологического раствора 1 раз в сутки;
- дротаверин 40 мг внутримышечно 2 раза в сутки;
- «Новопассит» по 1 таблетке 3 раза в день;
- «Гастал» по 1 таблетке через час после каждого приёма пищи и перед сном.

Тайное становится явным

8 дней до исхода. В 06.30 следующего дня беременная пожаловалась на тошноту, трёхкратную рвоту в течение ночи, усиление изжоги и тянущую боль внизу живота. При осмотре склеры субиктеричны, кожный покров бледный, следы дерматита и расчёсы, отёки голеней. Живот увеличен за счёт беременной матки, болезнен в области эпигастрия. В общем анализе мочи белок отсутствует. Артериальное давление и пульс в норме. В биохимическом анализе крови: общий билирубин 102 мкмоль/л, увеличена прямая фракция 63 мкмоль/л, показатели печёночных ферментов в норме. Пациентка консультирована инфекционистом, который не выявил данных в пользу инфекционного гепатита. К ранее установленному диагнозу добавлен **«гепатоз беременных»**.

Через 8 ч повторно выполнены анализы: общий билирубин 102,9 мкмоль/л, уровни печёночных ферментов в пределах нормы, фибриноген 1,5 г/л, РФМК 8,2 мг/100 мл. При акушерской доплерометрии констатирован острый дистресс плода, который послужил показанием к **экстренному родоразрешению** абдоминальным путём.

Были выполнены лапаротомия и кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. При вскрытии плодного пузыря обнаружены меконияльные воды. Плод массой 2150 г извлечён за головку. Оценка по шкале Сильвермана 3 балла. Общая кровопотеря составила 500 мл. После операции пациентка переведена в реанимационное отделение.

Комментарий рецензента. Необходимо отметить, что в данном случае ребёнка удалось спасти. В учреждении II уровня были выполнены те мероприятия, которые позволили относительно благоприятно для плода завершить исход этой гестации. Возникшее профузное кровотечение и ДВС-синдром служат закономерными и патогенетически обусловленными проявлениями острого жирового гепатоза печени. Причём ДВС-синдром, развивающийся в подобных условиях, несколько отличается от того, который возникает при массивном акушерском кровотечении, когда потерян объём циркулирующей крови и уже нечему и нечем сворачиваться. В данной ситуации запускаются иные механизмы, которые вызывают повреждение эндотелия и разрушение компонентов гемостаза, определяющих баланс между свёртывающей и противосвёртывающей системой непосредственно на уровне печени.



© Anna Jurkova / Shutterstock.com

7 дней до исхода. В конце первых суток после родоразрешения отмечали желтушность кожного покрова. По лабораторным данным **клинический анализ крови:** гемоглобин 80 г/л, эритроциты $3,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $13,6 \times 10^9$ /л, тромбоциты 140×10^9 /л, СОЭ 7 мм/ч, гематокрит 26%. **Биохимия:** общий билирубин 110,7 ммоль/л, прямой 86,1 мкмоль/л, непрямой 24,6 мкмоль/л. Общий белок 52,7 г/л, АЛТ 79,6 Ед/л, АСТ 35,2 Ед/л, мочевины 13,2 мМ/л, креатинин 212,3 мкм/л. **Коагулограмма:** фибриноген 1,5 г/л, РФМК 9 мг/100 м.

Объём лечебных и диагностических мероприятий, выполненных по линии санавиации, согласован со специалистами учреждения III уровня.

6 дней до исхода. На фоне посиндромной интенсивной терапии состояние стабильно тяжёлое, обусловленное острой печёночной недостаточностью, водно-электролитными метаболическими нарушениями. При осмотре матка плотная, выделения из влагалища тёмные, кровянистые, скудные. Диурез адекватный.

Родильница была консультирована смежными специалистами — гепатологом, гастроэнтерологом и кардиологом. По данным УЗИ органов брюшной полости, печень средних размеров, правая доля 150 мм, левая доля

100 мм. Структура однородная, зернистая, с признаками гепатоза. Внутрипечёночные сосуды умеренно расширены.

Для дальнейшего лечения пациентку решено перевести в родовспомогательное учреждение III уровня с диагнозом: «Роды первые преждевременные в сроке 33 нед беременности. Поздний гестоз средней степени тяжести. Гепатоз беременных. Почечно-печёночная недостаточность. Хроническая ФПН в стадии декомпенсации, острый дистресс плода. Лапаротомия, кесарево сечение. Хронический гастрит».

Point of no return

Согласно медицинской документации, при поступлении в реанимационное отделение учреждения родовспоможения III уровня у пациентки определили стабильно тяжёлое состояние, сниженный диурез 20 мл/час. По данным анализов: гемоглобин 96 г/л, эритроциты $3,2 \times 10^9$ /л, тромбоциты $111,0 \times 10^9$ /л, креатинин 176,7 ммоль/л, мочевины 21,3 ммоль/л, общий билирубин 118,4 мкмоль/л, прямой 86,2 мкмоль/л. Уровень АЛТ составлял 184,1 Ед/л, АСТ — 157,9 Ед/л.

Комментарий рецензента. Хотелось бы обратить внимание на формулировку диагноза клинистом на момент перевода пациентки из учреждения II уровня в стационар III уровня. На первом месте стоит: «Роды первые преждевременные в сроке 33 нед беременности». Основным заболеванием, которое обеспечило летальный исход, оказалась не беременность и не роды в сроке 33 нед, а именно **острый жировой гепатоз**, развившийся при первой беременности в сроке 33 нед. Далее следует указать осложнение — почечно-печёночная недостаточность. К сожалению, в диагнозе этой пациентки не фигурирует экстренное оперативное родоразрешение с обязательным указанием даты и времени. Это необходимо для того, чтобы проследить и оценить адекватность лечебных мероприятий.

Правильный полный диагноз должен выглядеть таким образом:

Основное заболевание. Острый жировой гепатоз при первой беременности в сроке 33 нед.

Осложнения основного заболевания. Почечно-печёночная недостаточность.

Операция. Экстренное кесарево сечение в нижнем маточном сегменте (дата, время).

Патология плода. Острый дистресс плода, ассоциированный с ФПН в стадии декомпенсации.

Диагноз при поступлении: «Роды преждевременные оперативные в сроке 33 нед по поводу острого жирового гепатоза беременных. Почечно-печёночная недостаточность. Хронический гастродуоденит. Анемия лёгкой степени. Распространённый остеохондроз с преимущественным поражением шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника. Плечелопаточный периартрит справа». Лечебные мероприятия: посиндромная терапия, направленная на стабилизацию показателей, коррекцию нарушений водно-электролитного баланса, свёртывающей системы крови.

Спустя 10 ч после перевода отмечено **ухудшение состояния**, нарушение гемодинамики — гипотония 80/40 мм рт.ст., тахикардия 140 ударов в минуту, лейкоцитоз до $16 \times 10^9/\text{л}$, снижение уровня гемоглобина до 76 г/л; по данным УЗИ — свободная жидкость в брюшной полости. Матка с нечёткими контурами, мягкая, неоднородной консистенции. Принято решение об экстренной релапаротомии, экстирпации матки и дренировании брюшной полости. В ходе операции в брюшной полости обнаружено 1500 мл жидкой крови, ткани отёчны.

Комментарий рецензента. Выставленный в учреждении III уровня диагноз уже имеет рубрики, но тем не менее нуждается в коррекции. Вариант, который должен быть на самом деле, следующий.

Основное заболевание. Острый жировой гепатоз при первой беременности, родоразрешённой экстренным кесаревым сечением в сроке 33 нед (дата).

Осложнения основного заболевания. СПОН (печёночная, почечная, дыхательная недостаточность).

Операция. Лапаротомия. Экстренное кесарево сечение в нижнем маточном сегменте (дата, время).

Патология плода. Острый дистресс плода.

Реанимационные мероприятия.

Операция проведена с техническими трудностями, обусловленными развившимся ДВС-синдромом. Общая кровопотеря составила 2500 мл. Диурез снижен до 10 мл/ч.

2 дня до исхода. Продолжена посиндромная интенсивная терапия. Несмотря на лечение, состояние пациентки прогрессивно ухудшилось; появились клинические признаки полиорганной недостаточности.

1 день до исхода. Отрицательная динамика: прогрессирование полиорганной недостаточности. Кома I.

Exitus. Несмотря на проводимую терапию, у больной зарегистрирована остановка сердечной деятельности; реанимационные мероприятия оказались безуспешными.

Заключительный клинический диагноз:

Основное заболевание. Гепатоз. Внутриутробная гипоксия плода. Кесарево сечение.

Осложнение. Септический метроэндометрит. ДВС-синдром. Внутрибрюшное кровотечение. Постгеморрагическая анемия тяжёлой степени.

Экстирпация матки без придатков. Дренирование брюшной полости. СПОН (почечно-печёночная, дыхательная недостаточность). ИВЛ-ассоциированная пневмония. Отёк лёгких.

Сопутствующие заболевания. Распространённый остеохондроз с преимущественным поражением шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника. Плечелопаточный периартрит справа.

На вскрытии и при гистологическом исследовании был обнаружен острый жировой гепатоз беременных с исходом значительной части гепатоцитов в некроз и развитием острой печёночно-почечной недостаточности, ДВС-синдрома и гнойных осложнений: острого гнойного метроэндометрита, двусторонней дольково-сливной пневмонии задних базальных сегментов правого и нижней доли левого лёгкого. Нарастание гипоксии и нарушение метаболизма обеспечили полиорганную недостаточность, диффузно-очаговое аноксическое поражение головного мозга, отёк лёгких, отёк головного мозга с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, что и стало непосредственной причиной смерти женщины.



[Невысокая распространённость острого жирового гепатоза приводит к отсутствию опыта в его своевременной диагностике и к запоздалой оценке симптомов в курабельной стадии преджелтушного периода.]

Патологоанатомический диагноз:

Основной. Острый жировой гепатоз при первой беременности в сроке 33 нед, родоразрешении кесаревым сечением.

Осложнения. Острая печёочно-почечная недостаточность (жировая и белковая дистрофия гепатоцитов с исходом в некроз значительной их части, некротический нефроз; печёочная желтуха). ДВС-синдром. Двусторонняя дольково-сливная пневмония задних базальных сегментов правого и нижней доли левого лёгкого. Геморрагический инфаркт 6-го сегмента правого лёгкого. Резкие дистрофические изменения паренхиматозных органов. Отёк лёгких. Диффузно-очаговое аноксическое поражение головного мозга. Отёк головного мозга с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие.

Комментарий рецензента. Разбирая этот случай, попробуем ответить на вопрос, что же помешало выжить в данном случае молодой женщине, которая должна была реализовать свою репродуктивную функцию. Невысокая распространённость этого заболевания приводит к отсутствию опыта в его своевременной диагностике и к запоздалой оценке клинических и лабораторных симптомов, которые всё-таки были в курабельной стадии преджелтушного периода. Ещё одна видимая причина — несоблюдение маршрутизации беременной. Первоначальная госпитализация в учреждение родовспоможения III уровня, возможно, могла бы дать шанс на благоприятный исход. Совершенно справедливо заключение, что при любом нарушении функции печени, наступившем при беременности, врач обязан заподозрить либо опровергнуть развитие острого жирового гепатоза, чтобы избежать запоздывания в принятии решения о прекращении беременности, — это единственное, что могло бы спасти пациентку.

За деревьями не увидели леса

С 21 нед беременности в лабораторных анализах пациентки отмечено нарастание уровня D-димера, в связи с чем гематолог добавил к ранее назначенной терапии эноксапарин натрия в дозе 0,8 мг/кг подкожно.

В 22 нед у женщины появились жалобы на тошноту, изжогу, в связи с чем консультант-гастроэнтеролог назначил приём антацидных препаратов и коррекцию диеты.

В 27 нед в клиническом анализе крови отмечено снижение уровня гемоглобина (до 95 г/л) и эритроцитов ($3,0 \times 10^{12}/л$), что стало поводом к назначению железосодержащего препарата «Сорбифер».

В 31–32 нед у беременной эпизодически возникали подъёмы АД до 140/90 мм рт.ст., отёки ног и боли в правом подреберье. Состояние плодов удовлетворительное. В клиническом анализе крови сохраняются сниженные уровни эритроцитов ($2,9 \times 10^{12}/л$), тромбоцитов ($150 \times 10^9/л$), гемоглобина (102 г/л), беременная продолжает принимать препараты, рекомендованные гематологом.

В 33 нед боль в правом подреберье усилилась, АД эпизодически поднималось до 160/100 мм рт.ст., однако к врачам пациентка не обращалась.

Комментарий рецензента. Клиническая симптоматика нарастала с 21-й по 33-ю неделю до момента обращения больной в стационар: тошнота, изжога оставались, снижался уровень гемоглобина и эритроцитов, наблюдали повышение АД и отёки. Однако диагноз и назначения остались прежними, и для лечения анемии пациентка продолжала принимать железосодержащий препарат. Ни в одном диагнозе, который фигурирует в документации, диагноз «преэклампсия» не звучит, хотя это состояние уже развивалось.

Досье 2. Погоня за ложной целью

Повторнобеременная, повторнородящая, 28 лет, состояла на учёте в женской консультации по поводу второй желанной беременности с 12 нед. Беременность бихориальной двойней. Предыдущая первая беременность окончилась самопроизвольными родами в сроке 22 нед с последующим бесплодием в течение двух лет. Течение настоящей беременности: в 8–9 нед угроза прерывания, женщина находилась на стационарном лечении, до 15 нед получала гестагены. В сроке 13–14 нед возникли симптомы цистита; после консультации уролога назначены растительные уросептики. В 19 нед в связи со снижением уровня тромбоцитов ($142 \times 10^9/л$) беременная консультирована гематологом. Диагноз «гестационная тромбоцитопения, генетическая детерминированная тромбофилия». Назначен сулодексид.

В 34 нед появились кровянистые выделения из половых путей, в связи с чем пациентка обратилась в женскую консультацию. Лечащий врач консультации настоял на экстренной госпитализации беременной в акушерское учреждение I уровня. При поступлении женщина жаловалась на общую слабость, боль в правом подреберье и эпигастрии, изжогу, рвоту, выраженность которых нарастала в течение последней недели. При осмотре матка в нормотонусе, с чёткими контурами, безболезненна при пальпации. Регулярной родовой деятельности нет. Положение одного из плодов косое, а второго — поперечное; сердцебиение выслушивалось, ритмичное, до 140 ударов в минуту. Влагалищное исследование показало наличие умеренных сукровичных выделений. Шейка матки длиной до 2 см, центрирована. По данным биохимического

Комментарий рецензента. Согласно данным медицинской документации, женщина была обследована в полном объёме, соответствующем приказу 572н. В 19 нед в лабораторных анализах обнаружена тромбоцитопения, в связи с чем пациентка направлена к гематологу, который рекомендовал обследование и исключение генетических мутаций, антифосфолипидного синдрома как наиболее вероятных причин тромбоцитопении. Даны рекомендации по медикаментозной терапии под контролем гемостазиограммы и D-димера. Эти назначения фактически полностью исчерпывают возможности системы оказания помощи беременным по полису ДМС. Рекомендованные гематологом исследования дали результат: обнаружена мутантная гомозигота, в связи с чем показаны дополнительные исследования — контроль параметров коагулограммы, уровня фибриногена, гомоцистеина. Однако совершенно не было учтено, что данный вид мутации лишь демонстрирует повышенную предрасположенность к такого рода состояниям.

анализа крови выявлено повышение уровня общего билирубина до 110 мкмоль/л (прямая фракция 68 мкмоль/л, непрямая 42 мкмоль/л), увеличение концентрации печёночных ферментов (АЛТ 142,3 ЕД/л, АСТ 110,8 ЕД/л), снижение содержания общего белка до 50 г/л.

За время пребывания в отделении патологии беременных состояние пациентки характеризует отрицательная динамика: общее **состояние тяжёлое**, женщина заторможена. Кожный покров и видимые слизистые оболочки иктеричны. Отмечены выраженные отёки рук, ног, передней брюшной стенки. АД 150/90 мм рт.ст. на обеих руках, пульс 88 ударов в минуту, частота дыхательных движений 20 в минуту. Физиологические отправления в норме. Матка в нормотонусе, с чёткими контурами, безболезненна при пальпации. При этом положение обоих плодов, их сердцебиение не изменились; размеры соответствуют сроку беременности, нарушений гемодинамики не выявлено. Признаков регулярной родовой деятельности нет. После исключения вероятности отслойки плаценты женщина экстренно **переведена в учреждение родовспоможения III уровня** с диагнозом: «Беременность 33–34 нед. Двойня диамниотическая, дихориальная. Многоводие. Носительство генетических полиморфизмов. Гестационная тромбопения. ОАГА. Угрожающие преждевременные роды».

Комментарий рецензента. Основным диагнозом на момент перевода больной в очень тяжёлом состоянии, к сожалению, был не HELLP-синдром, который уже развился после преэклампсии, а та самая генетически детерминированная тромбофилия. И это несмотря на то, что остаются клинические симптомы тошноты, изжоги, боль в правом подреберье, что говорит о напряжении капсулы печени; подъём АД. Также зафиксированы начальные изменения лабораторных параметров гемоглобина, эритроцитов, гипербилирубинемия, повышение трансаминаз, в том числе лактатдегидрогеназы, что и служит маркером HELLP-синдрома.

И вот как был сформулирован диагноз при переводе пациентки на фоне этих лабораторных показателей: «Беременность 33–34 нед. Двойня диамниотическая дихориальная. Носительство генетических полиморфизмов генов. Тромбонемия». К сожалению, в диагнозе **нет указаний** на преэклампсию, хотя все клинические и лабораторные симптомы у пациентки уже были.

И ещё раз следует акцентировать внимание на принципах формулировки заключительного клинического диагноза, которые, к сожалению, были снова нарушены. На момент перевода действительно тяжёлой пациентки с преэклампсией в рубрике «Основное заболевание» не может стоять «Беременность 34–35 нед».

В учреждении III уровня выполнено повторное лабораторное исследование. Данные **клинического анализа крови**: гемоглобин 90 г/л, эритроциты $2,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $16,2 \times 10^9$ /л, тромбоциты 55×10^9 /л; **коагулограмма**: ПТИ 80%, МНО 1,02, АЧТВ 39,7 сек, ТВ 25,9, фибриноген 1,6 г/л; **печёночные пробы**: АЛТ 151,3 ЕД/л, АСТ 123,8 ЕД/л, билирубин 129/70/59 мкмоль/л; **биохимический анализ крови**: общий белок 53,1 г/л, мочевины 19,2 ммоль/л, креатинин 168,4 ммоль/л; в **общем анализе мочи** белок 0,75 г/л.

На основании полученных лабораторных данных перинатальным консилиумом был выставлен **клинический диагноз**: «Беременность 34–35 нед, ОАГА, диамниотическая дихориальная двойня. **HELLP-синдром**. Фетоплацентарная недостаточность (ФПН). Гестационная тромбопения, генетически детерминированная тромбофилия. Угроза преждевременных родов». Основываясь на этом диагнозе, было решено сменить тактику: отказаться от пролонгирования беременности и экстренно родоразрешить женщину путём кесарева сечения.

Комментарий рецензента. В госпитальном учреждении III уровня можно наблюдать адекватный и своевременный подход к ведению данной пациентки. Решение перинатального консилиума, что пролонгирование беременности при такой тяжести состояния не целесообразно и показано экстренное оперативное родоразрешение путём кесарева сечения, абсолютно справедливо. Действительно, HELLP-синдром — крайняя степень дезадаптации материнского организма, когда развиваются массивный артериолоспазм, гемолиз, повышение уровня ферментов печени, тромбоцитопения.

В ходе операции обращала на себя внимание иктеричная матка, которая плохо сокращалась. В связи с этим была выполнена перевязка маточных артерий, вводили утеротонические препараты. Отмечено, что матка сократилась, плотная; брюшная полость дренирована. При восстановлении целостности брюшной полости также отмечали повышенную кровоточивость тканей. Интраоперационная кровопотеря составила 1,5 л. Проведена аппаратная реинфузия аутоэритроцитов в объёме 500 мл; введены свежемороженая плазма 600 мл, «Плазма-Лит» 500 мл, физиологический раствор 1500 мл, аprotинин 500 000 КИЕ; проведена антибактериальная терапия (цефтриаксон 2 г, метронидазол 1 г). Пациентка переведена в отделение реанимации. Первые 4 сут после родоразрешения проводили базовую интенсивную терапию.

Комментарий рецензента. Пик симптомов возникает в первые 28–48 ч после родоразрешения, в данном случае пик пришёлся на первые часы после родов. Интенсивная детоксикация и посиндромная терапия в адекватных дозах, доступные только в учреждениях родовспоможения III уровня, позволили этот пик **преодолеть**.

На протяжении **5–7-х суток** после родоразрешения проводили интенсивную посиндромную терапию, включая сеансы вено-венозной гемодиализации. Существенной положительной динамики в общем состоянии и лабораторных показателях нет (гипербилирубинемия, тромбоцитопения, гипопротейнемия, гиперкатаболизм, анемия сложного генеза, гемическая гипоксия). Выполнено УЗИ органов малого таза: тело матки 16×17×12 см, полость матки расширена до 28 мм, в ней неоднородное содержимое.

Консилиумом принято решение об инструментальном опорожнении полости матки. В ходе операции развилось про-

фузное маточное кровотечение, в связи с чем была выполнена реллапаротомия, позволившая выявить в брюшной полости до 600 мл серозного содержимого, увеличение матки до 16–18 нед, её бледно-иктеричный цвет и мягкую консистенцию. Было отмечено, что швы на матке состоятельны, придатки с обеих сторон интактны. Кровотечение продолжалось.

Выполнена перевязка внутренних подвздошных артерий. Матка не сокращалась, в связи с чем интраоперационно принято решение об **экстирпации матки с маточными трубами**. В ходе операции кровопотеря составила 1550 мл, получена моча по катетеру (светлая, объёмом 600 мл).

Комментарий рецензента. Экстирпация матки в данном случае обоснована невозможностью остановки кровотечения другим способом. Операционной бригадой была предпринята попытка решения этого вопроса с помощью перевязки внутренних подвздошных артерий, однако успеха эти действия не имели. Вопрос дискуссионный — необходимо ли было выскабливание полости матки? Исследование плацентарной площадки удалённой матки позволило убедиться в том, что преэклампсия была. Стенки маточных артерий практически не подверглись перестройке; мышечная ткань осталась без замещения фибриноидом вследствие артериолоспазма, который возник изначально на уровне маточно-плацентарной зоны, повлёк за собой развитие эндотелиоза, повреждение эндотелия сосудов и стал «пусковым механизмом» для синдрома ДВС.

8-11-е сутки после родоразрешения. У пациентки наступила значительная положительная динамика в виде разрешения синдрома полиорганной недостаточности и HELLP-синдрома, полного регресса отёчного синдрома, синдрома эндогенной интоксикации, произошла стабилизация гемодинамических и лабораторных показателей.

На **12-е сутки** больная переведена в профильное отделение для дальнейшего лечения, где ей проведена антибактериальная, антимикотическая, гепатопротекторная, метаболическая и гипотензивная терапия под динамическим наблюдением акушера-гинеколога, гастроэнтеролога, пульмонолога и кардиолога.



© Everett Collection / Shutterstock.com

[**HELLP-синдром — крайняя степень дезадаптации материнского организма, когда развиваются массивный артериолоспазм, гемолиз, повышение уровня ферментов печени, тромбоцитопения.**]

На **22-е сутки** женщина выписана из учреждения родовспоможения III уровня в удовлетворительном состоянии с рекомендациями.

Комментарий рецензента. Соблюдение **правил маршрутизации**, перевод больной в учреждение соответствующего уровня, грамотная оценка тяжести преэклампсии, своевременное родоразрешение и применение тех методов детоксикации, которыми располагает учреждение III уровня, — всё это звенья цепи, позволившей не допустить трагического исхода. Конечно, имеет место некоторая задержка в оказании активной помощи вследствие переоценки роли мутации генов гемостаза. Тем не менее пациентка осталась **жива** благодаря действиям и усилиям, которые были своевременно и в полном объёме предприняты для её спасения.



В заключение, резюмируя оба случая, хочется отметить, что и в том, и в другом нарушениях оказалось немало: фактор упущенного времени и врачебной недальновидности, смещение акцентов в постановке диагноза. Однако шансы на выживание оказались больше там, где в отношении пациентки были соблюдены принципы маршрутизации, была грамотно оценена тяжесть критического состояния и выполнено своевременное родоразрешение. В критических ситуациях врач подобен генералу, и от его прозорливости зависит, будет ли выиграна битва за жизнь пациентки. **SP**



Клини- ческий Прото- кол

Для библиографических ссылок

• Куликов А.В., Шифман Е.М. Национальные клинические
рекомендации по анестезии и интенсивной терапии при острой
жировой дистрофии печени у беременных // StatusPraesens. —
М.: Изд-во журнала StatusPraesens. — 2015. — №4 (27). —
с. 155–161.

StatusPraesens

острая жировая дистрофия печени у беременных

Национальные клинические рекомендации по анестезии и интенсивной терапии при острой жировой дистрофии печени у беременных



Авторы: Александр Вениаминович Куликов, докт. мед. наук, проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии Уральского ГМУ (Екатеринбург), Ефим Муневич Шифман, докт. мед. наук, проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии РУДН (Москва)

Утверждены: Общероссийской общественной организацией «Федерация анестезиологов и реаниматологов», Российской общественной организацией «Ассоциация акушерских анестезиологов и реаниматологов»

Острая жировая дистрофия печени у беременных, или ОЖДП, — одна из основных причин развития острой печёночной недостаточности, связанной со значительными репродуктивными потерями. Частота **летальных исходов** этого заболевания как для матери, так и для плода достигает 20–30%.

Чрезвычайно важно, чтобы больные с печёночной дисфункцией или недостаточностью получали своевременную медицинскую помощь, желательно — в многопрофильных лечебных учреждениях высокого уровня. Именно поэтому с особенностями ОЖДП должны быть хорошо знакомы анестезиологи-реаниматологи, хирурги, терапевты, гастроэнтерологи, инфекционисты, врачи отделений гемодиализа и трансфузиологии и, конечно же, акушеры-гинекологи. Эти знания позволяют диагностировать заболевание на ранних стадиях и предупредить развитие критических состояний у больных.

Распространённость ОЖДП составляет **один** случай на 6000–7000 беременных, т.е. в течение 2014 года в России должно было случиться около 250–350 эпизодов этого критического состояния, а среднестатистический перинатальный центр, рассчитанный на 5000–6000 родов в год и аккумулирующий у себя наиболее сложный контингент беременных, ежегодно в обязательном порядке вынужден проводить неотложные интенсивные мероприятия для спасения жизни **нескольких** женщин с ОЖДП.

Первое упоминание об этом осложнении, послужившем причиной гибели женщины в послеродовом периоде, датировано 1857 годом. Немногом позже, в 1930-х годах, оно получило название «острой жёлтой акушерской атрофии печени». Смертность от болезни в то время **достигала 100%**, однако в наши дни возможности диагностики и терапии позволили снизить её **более чем в 3 раза** — до 20–30%. Тем не менее следует признать печальный факт: в современном мире погибает каждая третья-пятая пациентка.

[ОЖДП должны знать анестезиологи-реаниматологи, хирурги, терапевты, гастроэнтерологи, инфекционисты, гематологи и акушеры-гинекологи, что позволит диагностировать заболевание на ранних стадиях и предупредить развитие критических состояний.]



Этиология и патогенез

У здорового человека содержание жира в печени не превышает 5%; при ОЖДП оно увеличивается до 13–19%. Причин **накопления жира** может быть несколько: избыточное поступление свободных жирных кислот в печень, замедление их β -окисления в митохондриях гепатоцитов, снижение синтеза липопротеинов разной плотности в печени, чрезмерное образование и всасывание свободных жирных кислот в кишечнике, функциональная печёночная недостаточность, обусловленная заболеваниями этого органа; большое значение для развития стеатогепатоза также имеет инсулинорезистентность.

Одна из наиболее частых причин ОЖДП — нарушение β -окисления жирных кислот в митохондриях, связанное с дефицитом у плода длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы (long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, LCHAD) вследствие мутаций кодирующего её гена, а также в результате дефекта обмена жирных кислот в плаценте. В каждом пятом случае ОЖДП беременных подобного рода мутации выявляют у плода. Они способствуют избыточному поступлению токсических метаболитов жирных кислот в кровотоки беременной и поражению её печени, в связи с чем именно **родоразрешение** выступает основным этиопатогенетическим методом лечения (см. далее).

Доказанными факторами, повышающими вероятность ОЖДП, считают первую гестацию или многократные беременности в анамнезе, преэклампсию (у 50% больных ОЖДП), беременность плодом мужского пола (ОЖДП развивается в 3 раза чаще) и врождённый дефицит LCHAD.

Патологическая анатомия

При ОЖДП печень имеет ярко-жёлтую окраску, гепатоциты при микроскопическом исследовании выглядят набухшими, в цитоплазме расположены мелкие или крупные капли жира, ядра централизованы. Важно, что некроз гепатоцитов и воспалительная инфильтрация стромы при ОЖДП **отсутствуют**: эта морфологическая особенность позволяет дифференцировать ОЖДП от других заболеваний печени и, в частности, от острого вирусного гепатита.

Основные положения

Положение 1

При физиологической беременности функциональная нагрузка на печень значительно возрастает. Это проявляется измене-

Таблица 1. Изменения биохимических показателей крови при физиологической беременности

Биохимический показатель крови	Изменение
Альбумин	↓ в 1,6 раза
Гаптоглобин, протеин S	↓
Триглицериды	↑ в 3 раза
Холестерин	↑ в 1,6 раза
Фибриноген, α 1-, α 2- и β -глобулины, церулоплазмин, трансферрин	↑ в 1,5 раза
Желчные кислоты	↑ в 3 раза
Щелочная фосфатаза	↑ в 2–4 раза
Билирубин, ГГТП, АСТ, АЛТ	Норма

нием некоторых биохимических показателей, которые, тем не менее, остаются **вариантом нормы** (табл. 1).

Работу печени во время беременности оценивают в первую очередь по таким показателям, как уровни билирубина, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Положение 2

Во всём видовом многообразии поражений печени есть те, которые связаны непосредственно с гестацией (табл. 2, 3). В этих случаях чрезвычайно важно определить дальнейшую тактику ведения беременной и, в частности, необходимость **срочного родоразрешения**.

Таблица 2. Виды поражения печени, связанные с беременностью

Проявление	Тактика ведения
Чрезмерная рвота	При эффективном консервативном лечении беременность пролонгируют
Внутрипечёночный холестаз	
ОЖДП	Специфического лечения нет. Необходимо срочное родоразрешение (счёт на минуты, часы)
Преэклампсия и HELLP-синдром	

[Доказанными факторами, повышающими вероятность острой жировой дистрофии печени, считают первую гестацию или многократные беременности в анамнезе, преэклампсию (у 50% больных ОЖДП), беременность плодом мужского пола (ОЖДП развивается в 3 раза чаще) и врождённый дефицит LCHAD.]

Таблица 3. Основные виды поражения печени у беременных

Заболевание	Триместр	Частота, %	Основные симптомы	Лабораторные данные
Преэклампсия/эклампсия	II или III	5–10	Тошнота, рвота, боль в эпигастрии, отёки, артериальная гипертензия, заторможенность, на последних стадиях — желтуха	• Уровень АЛТ менее 500 ед/л • Протеинурия • ДВС-синдром (у 7%)
HELLP-синдром	III	0,1 (при преэклампсии увеличивается до 4–12)	Признаки преэклампсии (гипертензия, головная боль, нарушение зрения), боль в эпигастрии, тошнота, рвота, гематурия, на последних стадиях — желтуха	• Гемолиз • Активность АЛТ менее 500 ед/л • Содержание тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ • Увеличение концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) • ДВС-синдром (у 20–40%)
ОЖДП	III, возможно II	0,01	Недомогание, боль в верхних отделах живота, тошнота, рвота, желтуха (очень часто), на последних стадиях — энцефалопатия	• Активность АЛТ менее 500 ед/л • Гипербилирубинемия • Гипогликемия • Повышенное содержание аммиака • Лейкоцитоз • ДВС-синдром (более чем у 75%) • Тромбоцитопения • Увеличенное протромбиновое время • Гипофибриногенемия
Внутрипечёночный холестаз	II или III	0,1–0,2	Интенсивный зуд, желтуха (спустя 1–4 нед после начала зуда, частота — от 20 до 60%), стеаторея	• Активность АЛТ менее 500 ед/л • Существенно повышенное содержание щелочной фосфатазы и γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП) • Увеличенный уровень жёлчных кислот • Концентрация билирубина менее 103 мкмоль/л
Вирусный гепатит	Любой	Сопоставима с общепопуляционной	Тошнота, рвота, желтуха, лихорадка	• Активность АЛТ более 500 ед/л • Концентрация билирубина более 100 мкмоль/л • Положительные серологические тесты
Токсический гепатит	Любой	Неизвестна	Тошнота, рвота, желтуха	Различные

Положение 3

ОЖДП развивается не только у беременных. В этиологии этого заболевания, представляющего собой **одну из форм** жирового поражения печени, существенную роль могут сыграть следующие факторы.

- Токсические:
 - алкоголь;
 - лекарственные средства (глюкокортикоиды, метотрексат, 5-фторурацил, вальпроевая кислота, амиодарон, нифедипин, тетрациклин, эстрогены, витамин А);
 - токсические вещества (тетрахлорметан и хлорированные углеводороды, фосфор, кокаин, амантин).
- Пищевые:
 - ожирение;
 - нарушение питания (дефицит белка, диета с неадекватной пропорцией холина и метионина, избыточное питание);
 - заболевания поджелудочной железы;
 - полное парентеральное питание;
 - еюноилеальный анастомоз.
- Эндокринные, нарушение обмена веществ:
 - сахарный диабет;
 - гиперлипидемия первичная и вторичная;

[При подозрении на ОЖДП обследование должно включать УЗИ печени и желчевыводящих путей, КТ и МРТ печени.]

- ранние стадии болезни Вильсона—Коновалова*, гемохроматоза;
- абеталипопротеинемия, гликогенозы, галактоземия, генетические дефекты митохондриального окисления жирных кислот.

- Другие **редкие** причины:
 - хроническая воспалительная болезнь кишечника;
 - экссудативная энтеропатия;
 - синдром Рейе**.

* Болезнь Вильсона—Коновалова — врождённое нарушение метаболизма меди; приводит к тяжёлым заболеваниям центральной нервной системы и внутренних органов.

** Синдром Рейе — острая токсическая энцефалопатия на фоне жировой инфильтрации печени. В основе синдрома — генерализованное повреждение митохондрий вследствие нарушения β -окисления жирных кислот.

Положение 4

Клинические проявления ОЖДП на раннем, преджелтушном этапе **неспецифичны**: слабость, астения, кожный зуд, боль в эпигастрии или правом подреберье, периодические тошнота, рвота. У 50% больных возникают симптомы преэклампсии, в частности артериальная гипертензия и протеинурия.

При перечисленных клинических проявлениях необходимо провести тщательное **дообследование**; больная должна быть госпитализирована в учреждение III уровня (перинатальный центр), в экстренном порядке осмотрена хирургом, инфекционистом, терапевтом.

Положение 5

Острая печёночная недостаточность — не всегда следствие именно ОЖДП, однако при **наличии пяти и более симптомов** вероятность того, что именно ОЖДП вызвала печёночную недостаточность, довольно высока.

- Тошнота и рвота.
- Боль в животе.
- Полидипсия, полиурия.
- Энцефалопатия.
- Повышение уровня трансаминаз: концентрации АСТ, АЛТ возрастают в 3–10 раз по сравнению с физиологическими значениями.
- Возросшее содержание билирубина.
- Гипогликемия: концентрация глюкозы менее 4 ммоль/л.
- Уровень солей мочево́й кислоты — 340 мкмоль/л и более.
- Почечная дисфункция: содержание креатинина превышает 150 мкмоль/л (у 72% больных), острая почечная недостаточность, требующая заместительной терапии (у 32%).
- Концентрация аммиака — 47 мкмоль/л и более.

- Лейкоцитоз: количество тромбоцитов 11×10^9 /л и более (часто $20\text{--}30 \times 10^9$ /л).
- Коагулопатия: протромбиновое время (ПТВ) — от 14 сек, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 34 сек и более.
- Асцит или гиперэхогенная структура печени при УЗИ.
- Микровезикулярный стеатоз по результатам гистологического исследования биоптата печени (биопсию проводят на ранних стадиях; при развитии тяжёлой формы заболевания, особенно с коагулопатией, этой процедуры следует избегать).

Положение 6

При боли в животе необходимо провести дифференциальную диагностику ОЖДП и острых **хирургических заболеваний** органов брюшной полости, в частности острого холецистита и панкреатита, перфорации полого органа, кишечной непроходимости. Для этого необходимы консультация хирурга, УЗИ, возможно, понадобятся эндоскопическое, лапароскопическое исследования, а также компьютерная и магнитно-резонансная томография.

При подозрении на ОЖДП **клинико-лабораторное обследование** должно включать УЗИ печени и желчевыводящих путей, магнитно-резонансную и компьютерную томографию печени, при отсутствии коагулопатии и угрозы кровотечения — биопсию печени. **Дополнительное лабораторное исследование** предполагает определение следующих показателей: уровня билирубина и его фракций, параметров системы гемостаза (МНО, АЧТВ, фибриногена, тромбоцитов), тромбоэластограммы, содержания общего белка и его фракции — альбумина, концентраций сахара крови, амилазы, аммиака и электролитов плазмы (калия, натрия, хлора, кальция), свободного гемоглобина плазмы и мочи, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, ЛДГ, ГГТП, а также исследование на носительство вирусов гепатита.



Таблица 4. Дифференциальная диагностика микроангиопатий, связанных с беременностью

Клинические проявления	Преэклампсия	HELLP-синдром	Гемолитико-уремический синдром	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	Системная красная волчанка	Антифосфолипидный синдром	ОЖДП
Время развития, триместр	III	III	После родов	II	Любой	Любой	III
Микроангиопатическая гемолитическая анемия	+	++	++	+++	От ± до +++	±	+
Тромбоцитопения	+	+++	++	+++	+	+	±
Коагулопатия	±	+	±	±	±	±	+++
Артериальная гипертензия	+++	±	±	±	±	±	±
Почечная недостаточность	+	+	+++	+	++	±	±
Церебральная недостаточность	+	±	±	+++	±	+	+

[Методов эффективной профилактики и лечения ОЖДП у беременных нет, а механизмы, приводящие к микровезикулярной жировой инфильтрации печени, до сих пор в полной мере неизвестны. Единственным этиопатогенетическим методом лечения служит срочное родоразрешение (счёт на часы).]

Положение 7

При микроангиопатиях необходима дифференциальная диагностика ОЖДП и других поражений печени (табл. 4). При развёрнутой картине острой печёночной недостаточности определить заболевание крайне затруднительно, в связи с чем необходимо учитывать клинко-лабораторные особенности, проявившиеся **накануне декомпенсации**.

в этой ситуации обуславливает **быструю массивную кровопотерю** с развитием геморрагического шока. Характерными признаками коагулопатии служат количество тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$, дефицит факторов свёртывания крови, МНО и АЧТВ в 1,5 раза выше нормы и более, концентрация фибриногена менее 1 г/л.

До начала инвазивных процедур необходимо добиться оптимальных показателей системы гемостаза (табл. 5).

Положение 8

Методов эффективной профилактики и лечения ОЖДП у беременных **нет**, а механизмы, приводящие к микровезикулярной жировой инфильтрации печени, до сих пор в полной мере неизвестны. Именно поэтому при подозрении/диагностике ОЖДП необходимо **срочное родоразрешение** (счёт на часы), которое служит **единственным этиопатогенетическим** методом лечения.

Способ родоразрешения не влияет на течение ОЖДП, а его выбор в полной мере зависит от акушерской ситуации. К примеру, при коагулопатии и геморрагическом синдроме оптимально оперативное родоразрешение, при необходимости — с расширением объёма операции и коррекцией коагулопатии.

Таблица 5. Оптимальные показатели гемостаза до и во время родоразрешения, а также препараты для их коррекции

Показатель	Стартовый метод коррекции
Уровень фибриногена более 2 г/л	Криопреципитат (одна доза на 10 кг массы тела) или свежемороженая плазма (10–15 мл/кг)
Количество тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$	Тромбомасса (одна доза на 10 кг) или тромбоконцентрат (одна-две дозы)
МНО менее 1,5; АЧТВ — норма	Свежемороженая плазма (10–15 мл/кг) или концентрат протромбинового комплекса
Тромбоэластограмма в норме/гиперкоагуляция	Свежемороженая плазма (10–15 мл/кг) + криопреципитат + концентрат протромбинового комплекса + фактор VII + тромбоциты

Положение 9

При подготовке пациентки с ОЖДП к родоразрешению особое внимание обращают на наличие **коагулопатии**, которая

[Развитие симптомов острой печёночной недостаточности менее чем за 24 ч служит неблагоприятным прогностическим признаком.]

Положение 1ф

Нейроаксиальные методы анестезии при родоразрешении женщин с ОЖДП абсолютно **противопоказаны** в связи с гипокоагуляцией, нарушением функций печени и высоким риском массивной кровопотери.

Общую анестезию проводят на основе таких препаратов, как кетамин, фентанил, севофлюран. Кроме того, в послеоперационном периоде в связи с прогрессированием у пациентки полиорганной недостаточности (печёчно-почечной, церебральной, острого респираторного дистресс-синдрома, ДВС-синдрома) может потребоваться продлённая искусственная вентиляция лёгких.

Положение 1п

При ОЖДП у беременных лекарственная терапия с использованием витаминов, глюкокортикоидов, гепатопротекторов и других препаратов **неэффективна**. Интенсивная терапия носит лишь симптоматический характер и направлена на коррекцию осложнений острой печёночной недостаточности. При ОЖДП могут возникнуть показания к использованию методов протезирования функции печени или её трансплантации.

Положение 1з

ОЖДП на **стадии декомпенсации** проявляет себя как гиперострая печёночная недостаточность с быстрым формированием полиорганной недостаточности. Развитие симптомов острой печёночной недостаточности менее чем за 24 ч служит неблагоприятным прогностическим признаком, при этом клинического прогрессирования поражения печени следует ожидать непосредственно **после родоразрешения**. Тяжесть острой печёночной недостаточности определяют по следующим шкалам (табл. 6, 7).

Таблица 6. Шкалы тяжести острой печёночной недостаточности

Шкалы	Критерии
Критерии Королевского колледжа Лондона (King's College London)	pH артериальной крови менее 7,25 независимо от стадии печёночной энцефалопатии или любые два из трёх следующих критериев: • МНО более 6,5; • уровень креатинина более 300 мкмоль/л; • печёночная энцефалопатия 3—4-й стадии МНО более 6,5 независимо от стадии печёночной энцефалопатии или любые три из пяти следующих критериев: • возраст больной младше 10 или старше 40 лет; • этиология: лекарственная токсичность, неясная; • от начала желтухи до энцефалопатии прошло более 7 дней; • МНО более 3,5; • содержание билирубина более 300 мкмоль/л
Критерии Clichy	• Печёночная энцефалопатия 3—4-й стадии • Снижение фактора V (проакцелерина) ниже 30% у пациенток старше 30 лет и ниже 20% у женщин младше 30 лет
Шкала BiLE (Bilirubin-Lactate-Etiology score)	Уровень билирубина (мкмоль/л) ÷ 100 и концентрация лактата (ммоль/л) в сумме равны: • 4 и более: криптогенная острая печёночная недостаточность, синдром Бадда—Киари, или токсичность фенпрокумона; • 2 и менее (для токсичности парацетамола); • 0 (для других этиологий острой печёночной недостаточности)

Таблица 7. Стадии печёночной энцефалопатии по Parsons-Smith

Стадии	Психический статус	Тяжесть комы по шкале Глазго	Выживаемость, %
0	Норма	15	70—90
I	Лёгкая несобранность, апатия, возбуждение, беспокойство, эйфория, утомляемость, нарушение сна	15	70
II	Сонливость, летаргия, дезориентация, неадекватное поведение	11—15	60
III	Сопор, выраженная дезориентация, нечёткая речь	8—11	40
IV	Кома	8 и менее	20

Положение 13

При развитии полной картины острой печёночной недостаточности врачу необходимо быть готовым к коррекции следующих синдромов.

- **Церебральная недостаточность/печёночная энцефалопатия:** мониторинг и поддержание внутричерепного давления на уровне более 20 мм рт.ст., церебрального перфузионного давления — более 60 мм рт.ст.; снижение продукции аммиака и его удаление, коррекция гипонатриемии, гипогликемии.
- **Нарушения гемостаза** (дефицит плазменных факторов свёртывания крови, тромбоцитопения, ДВС-синдром): заместительная терапия компонентами крови и факторами (концентратами) свёртывания крови.
- **Гепаторенальный синдром, острая почечная недостаточность** (у 50—80% больных): почечная заместительная терапия, в том числе гемофильтрация, гемодиализ.
- **Гепатопульмональный синдром, острый респираторный дистресс-синдром:** искусственная вентиляция лёгких.
- **Недостаточность сердечно-сосудистой системы** (артериальная гипотония): поддержание среднего артериального давления более 75 мм рт.ст. с помощью инфузионной терапии в сочетании с вазопрессорными препаратами, например с норадреналином.
- **Метаболические, водно-электролитные нарушения:** коррекция гипоальбуминемии, гипогликемии, нутритивная поддержка.
- **Иммунодефицитное состояние, септические осложнения** (бактериальные инфекции — у 80% больных, грибковые — у 32%): назначение антибактериальных препаратов.
- **Интестинальная недостаточность** (парез, желудочно-кишечное кровотечение, панкреатит): назначение ингибиторов протонной помпы, нутритивная поддержка.

Учитывая **сложность** программы интенсивной терапии, во многом зависящей от преобладающего синдрома/синдромов, больная должна находиться в отделении анестезиологии и реанимации **многопрофильного** стационара, где есть возможность комплексного интенсивного лечения и протезирования функций дыхательных органов, почек, печени.

Жировая инфильтрация печени полностью регрессирует в течение 5—6 нед после родоразрешения.



ОЖДП у беременных — редкое потенциально смертельное поражение печени. Его этиопатогенез в полной мере ещё не установлен, однако совершенно точно известно, что единственным эффективным методом, способным **предупредить летальный исход**, служит своевременное **родоразрешение**. Промедление с этим жизнеспасующим мероприятием в силу задержек с диагностикой либо ввиду коллегиального решения недостаточно информированного консилиума — одна из главных причин летальных исходов. **SP**

Библиографию см. на с. 162—167.



Литература и источники:

«Будьте как дома» Князев С.А.

1. Intrapartum care: care of healthy women and their babies during childbirth NICE clinical guideline. London: NICE, 2014. 190 p.
2. Blix E., Huitfeldt A.S., Oian P. et al. Outcomes of planned home births and planned hospital births in low-risk women in Norway between 1990 and 2007: A retrospective cohort study // Sex. Reprod. Healthc. 2012. Vol. 3. P. 147–153. [PMID: 23182447].
3. Cheyney M., Bovbjerg M., Everson C. et al. Outcomes of care for 16,924 planned home births in the United States: the Midwives Alliance of North America Statistics Project, 2004 to 2009 // J. Midwifery Womens Health. 2014. Vol. 59 (1). P. 17–27. [PMID: 24479690].
4. British Regulator Urges Home Births Over Hospitals for Uncomplicated Pregnancies // The New York Times. 2014. Dec. 3. — URL: <http://www.nytimes.com/2014/12/04/world/british-regulator-urges-home-births-over-hospitals-for-uncomplicated>.
5. Решение ЕСПЧ от 11.12.2014 по делу CASE OF DUBSKÁ AND KREJZOVÁ v. THE CZECH REPUBLIC. — URL: http://hudoc.echr.eu.int/sites/eng/pages/search.aspx?i=001-148632pregnancies.html?emc=edit_tnt_20141203&nlid=32372197&intemail0=y&f=1.
6. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
7. Методическое письмо Минздрава России от 13 июля 2011 г. №15-4/10/2-6796 «Об организации работы служб родовспоможения в условиях внедрения современных перинатальных технологий».
8. Жордания И.Ф. Учебник акушерства. М.: Медгиз, 1955. 619 с.
9. «Эколого-репродуктивный диссонанс: что это?» Радзинский В.Е., Симоновская Х.Ю., Маклецова С.А.
1. Schell L.M. Culture, Urbanism and Changing Human Biology // Glob. Bioet. 2014. Vol. 25 (2). P. 147–154.
2. Aktipis C.A., Ellis B.J., Nishimura K.K. et al. Modern reproductive patterns associated with estrogen receptor positive but not negative breast cancer susceptibility // Evol. Med. Public Health. 2014. Vol. 145 (1). P. 52–74.
3. Strassmann B.I. The biology of menstruation in Homo Sapiens: total lifetime menses, fecundity, and nonsynchrony in a natural-fertility population // Current Anthropology. 1997. Vol. 38. P. 123–129.
4. Flatt T., Heyland A. Mechanisms of life history evolution: the genetics and physiology of life history traits and trade-offs. Oxford University Press, 2014. 504 p.
5. Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Симоновская Х.Ю. Эколого-репродуктивный диссонанс XXI века: предупредить негативные последствия. Информационный бюллетень // Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. 24 с.
6. Карсаевская Т.В. Социальная и биологическая обусловленность изменений в физическом развитии человека. М.: Медицина, 1970. 272 с.
7. Силуанова И.В. Моральная обусловленность заболеваний человека и социальная роль медицины в обществе // Сборник докладов по материалам Международного медицинского медиафорума (Рим, 2014). 2014. 225 с.
8. Gargett C.E., Masuda H. Adult stem cells in the endometrium // Molecular Human Reproduction. 2010. Vol. 16. P. 818–834.
9. Сидорова И.С., Унянин А.Л., Коган Е.А. и др. Миома матки у больных молодого возраста: клинико-патогенетические особенности // Акушерство, гинекология и репродукция. 2010. №1. С. 16–20.
10. Baird D.D., Harmon Q.E., Upson K. et al. A Prospective, Ultrasound-Based Study to Evaluate Risk Factors for Uterine Fibroid Incidence and Growth: Methods and Results of Recruitment // J. Womens Health (Larchmt). 2015. [In print. PMID: 26334691].
11. Namazon A., Karakus R., Gencer E. Do sub-mucous myoma characteristics affect fertility and menstrual outcomes in patients underwent hysteroscopic myomectomy? // Iran J. Reprod. Med. 2015. Vol. 13 (6). P. 367–372. [PMID: 26330852].
12. Шестакова И.Г., Инастова И.Д. Эндометриоз: новый консенсус — новые решения. Глобальный консенсус по ведению больных эндометриозом как первый шаг к созданию отраслевых стандартов. Информационный бюллетень. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. 16 с.
13. Adamson G.D. et al. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system // Fertil. Steril. 2010. Vol. 94 (5). P. 1609–1615.
14. Johnson N. et al. Consensus on current management of endometriosis // Hum. Reprod. 2013. Vol. 28 (6). P. 1552–1568.
15. Eaton S.B., Pike M.C., Short R.V. et al. Women's reproductive cancers in evolutionary context // Q. Rev. Biol. 1994. Vol. 69 (3). P. 353–367.
16. Strassmann B.I. Menstrual cycling and breast cancer: an evolutionary perspective // J. Womens Health. 1999. Vol. 8 (2). P. 193–202.

17. Андреева Е.Н., Хамошина М.Б., Цапиева Е.О. Медикаментозная терапия обильных менструаций: вчера и сегодня // Доктор. Ру. Гинекология. Эндокринология. 2013. № 7 (85). С. 33–37.
18. Федеральная служба государственной статистики. — URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#.
19. Breastfeeding for a year cuts cancer risk by a third: research // The Telegraph. 17.03.2012. — URL: <http://www.telegraph.co.uk/news/health/news/9148659/Breastfeeding-for-a-year-cuts-cancer-risk-by-a-third-research.html>.
20. Hannaford P.C., Iversen L., Macfarlane T.V. et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study // B.M.J. 2010. Vol. 340. P. 927.

«Конеч эпохи радикализма» Точиев Г.Ф., Добрецова Т.А., Алеев И.А.

1. Esmya (ulipristal acetate): EPAR summary for the public // EPAR. 07.07.2015.
2. Марченко Л.А., Ильина Л.М. Ведение женщин репродуктивного возраста с меноррагией (расширение возможностей медикаментозной терапии) Информационный материал для рассылки членам АГЭ в I квартале 2011 г. 9 с.
3. Munro M.G., Critchley H.O.D., Brode M.S., Fraser I.S. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age // J. Gynecol. Obstet. 2011. Vol. 113. P. 3–13. [PMID: 21345435].
4. Грищенко Я.В., Константинова О.Д., Черкасов С.В. Миома матки в современном мире: актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения // Бюллетень Оренбургского научного центра УРО РАН. 2012. №3. С. 5.
5. Oliveira F.G., Abdelmassih V.G., Diamond M.P. et al. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection // Fertil. Steril. 2004. Vol. 81. P. 582–587. [PMID: 15037406].
6. Farrugia M., McGurgan P., McMillan D.L., O'Donovan P.J. Recent advances in electrosurgery (Chap. 18). In: O'Donovan P.J., Downes E., ed. Advances in Gynaecological surgery. 1st edn. London: Greenwich Medical Media, 2002. 1416 p.
7. Khan A.T., Shehmar M., Gupta J.K. Uterine fibroids: current perspectives // Int. J. Womens Health. 2014. Vol. 6. P. 95–114. [PMID: 3914832].
8. Pathogenesis of Endometriosis and Uterine Fibroids // Eds. Ciarnela P. et al. Hindawi, 2013. 85 p.
9. Fleischer R., Weston G.C., Vollenhoven B.J., Rogers P.A. Pathophysiology of fibroid disease: angiogenesis and regulation of smooth muscle proliferation // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2008. Vol. 22 (4). P. 603–614.
10. Castoria G., Auricchio F. Steroid Receptors: Methods and Protocols. N.-Y.: Humana Press, 2014. 245 p.
11. Ying Z., Weiyan Z. Dual actions of progesterone on uterine leiomyoma correlate with the ratio of progesterone receptor A/B // Gynecological. Endocrinology. 2009. Vol. 25 (8). P. 520–523. [PMID: 19499404].
12. Chabbert-Buffet N., Esber N., Bouchard P. Fibroid growth and medical options for treatment // Fertil. Steril. 2014. Vol. 102 (3). P. 630–639. [PMID: 25171950].
13. Moravsek M.B., Yin P., Ono M. et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications // Hum. Reprod. Update. 2014. [Epub ahead of print].
14. Yin P., Lin Z., Cheng Y. et al. Progesterone receptor regulates Bcl-2 gene expression through direct binding to its promoter region in uterine leiomyoma cells // J. Clin. Endocrin. Metab. 2007. Vol. 92 (11). P. 4459–4466. [PMID: 17785366].
15. Рогожина И.Е. Современное представление о механизмах маточных кровотечений при некоторых urgentных состояниях в акушерско-гинекологической клинике // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7. № 1. С. 59–65.
16. Chethana M. et al. Endometrial Changes in Uterine Leiomyomas // J. Clin. Biomed. Sci. 2013. Vol. 3 (2).
17. Rest L. Uterine myomas and histopathology. In: Uterine myoma, myomectomy and minimally invasive treatments. USA: Springer, 2015. P. 27–38.
18. Савицкий А.Г., Савицкий Г.А., Милю К.В. Фундаментальные механические свойства миомиотрии человека. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2013. 144 с.
19. Donnez J., Hudecek R., Donnez O. et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids // Fertil. Steril. 2015. Vol. 103 (2). P. 519–527. [Epub ahead of print].
20. «Половая жизнь» головного мозга» Кузнецова И.В.
1. Albert K., Pruessner J., Newhouse P. Estradiol levels modulate brain activity and negative responses to psychosocial stress across the menstrual cycle // J. Psychoneuroendocrinology. 2015. Vol. 59. P. 14–24.
2. De Zambotti M., Willoughby A.R., Sassoon S.A. et al. Menstrual Cycle-Related Variation in Physiological Sleep in Women in the Early Menopausal Transition // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100 (8). P. 2918–2926.

3. Rubinov D.R., Schmidt P.J. Gonadal steroid regulation of mood: the lessons of premenstrual syndrome // Front. Neuroendocrinol. 2006. Vol. 27 (2). P. 210–216.
4. Кузнецова И.В., Диль В.В. Предменструальный синдром и нарушения пищевого поведения // Акушерство и гинекология. 2014. №11. С. 5–11.
5. Линде В.А., Татарова Н.А. Предменструальный синдром. СПб.: Гиппократ+, 2005. 216 с.
6. Graziottin A., Zanello P.P. Menstruation, inflammation and comorbidities: implications for women health // Italian. Minerva Ginecol. 2015. Vol. 67 (1). P. 21–34.
7. Nicodemo M., Cevoli S., Giannini G. et al. Comorbidity in Perimenstrual Migraine // Curr. Pain Headache Rep. 2012. Vol. 16. P. 477–483.
8. Terzi R., Terzi H., Kale A. Evaluating the relation of premenstrual syndrome and primary dysmenorrhea in women diagnosed with fibromyalgia // Portuguese. Rev Bras Reumatol. 2015. Vol. 55 (4). P. 334–339.
9. Arab M., Mirkheshti A., Noghabaei G. et al. The effect of premenstrual syndrome and menstrual phase on postoperative pain // Anesth. Pain Med. 2015. Vol. 5 (2). P. 477–483.
10. Hautamaki H., Haapalahti P., Savolainen-Peltonen H. et al. Premenstrual symptoms in fertile age are associated with impaired quality of life, but not hot flashes, in recently postmenopausal women // Menopause. 2014. Vol. 21 (12). P. 1287–1291.
11. Balik G., Hocaoglu C., Kagitci M. et al. Comparison of the effects of PMDD and pre-menstrual syndrome on mood disorders and quality of life: A cross-sectional study // J. Obstet. Gynaecol. 2014. Vol. 22. P. 150–165.
12. Takeda T., Imoto Y., Nagasawa H. et al. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder in Japanese Collegiate Athletes // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2015. Vol. 28 (4). P. 215–218.
13. Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Симоновская Х.Ю. Эколого-репродуктивный диссонанс XXI века: предупредить негативные последствия. Информационный бюллетень // Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. 24 с.
14. Caserta D., Ralli E., Matteucci E. et al. Combined oral contraceptives: health benefits beyond contraception // Panminerva Med. 2014. Vol. 56 (3). P. 233–244.
15. Рыбникова Т.С., Руднева О.Д. Сохраняет ли гормональная контрацепция здоровье женщин? Протективные свойства гормональной контрацепции. Информационный бюллетень // Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. 24 с.
16. Cagnacci A., Ferrari S. Evolution and future of contraception // Minerva Ginecol. 2010. Vol. 62 (4). P. 303–317. [PMID: 20827248].
17. Oner G., Muderris I. A prospective randomized trial comparing low-dose ethinylestradiol and drospirenone 24/4 combined oral contraceptive vs. ethinyl estradiol and drospirenone 21/7 combined oral contraceptive in the treatment of hirsutism // Contraception. 2011. Vol. 84 (5). P. 508–511.
18. Verchaeghe J. Hormonal contraception in women with metabolic syndrome // Contraception Reprod. Health Care. 2010. Vol. 5 (5). P. 305–314.
19. Кузнецова И.В. Контрацептивные и лечебные эффекты комбинированных оральных противозачаточных средств, содержащих дроспиренон // Гинекология. 2011. №3. С. 47–52.
20. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология: Клинические лекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 690 с.
21. Cagnacci A., Piacenti L., Zanin R. et al. Influence of an oral contraceptive containing drospirenone on insulin sensitivity of healthy women // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014. Vol. 178. P. 48–50.
22. Гинекология. Национальное руководство // Под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 326–328.
23. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л., Сумятина Л.В. Метаболические эффекты низкодозированных дроспиренонсодержащих гормональных контрацептивов // Русский медицинский журнал. 2012. Т. 20. № 7. С. 852–857.
24. Nappi R.E., Albani F., Tonani S. et al. Psychosexual well-being in women using oral contraceptives containing drospirenone // Funct. Neurol. 2009. Vol. 24 (2). P. 71–75.
25. Robakis T.K., Holtzman J., Stemmler P.G. et al. Lamotrigine and GABA_A receptor modulators interact with menstrual cycle phase and oral contraceptives to regulate mood in women with bipolar disorder // J. Affect. Disord. 2015. Vol. 175. P. 108–115.
26. Кузнецова И.В. Стресс и фертильность: врач и пациент // Женская консультация. 2015. Экспертный. С. 11–13.
27. European Medicines Agency. Review of certain combined hormonal contraceptives authorised in the European Union. 2013.
28. Stamatelopoulou K.S. et al. Can premenstrual syndrome affect arterial stiffness or blood pressure? // Atherosclerosis. 2012. Vol. 224 (1). P. 170–176. [PMID: 22840428].
29. Okeahalam B.N. Prevalence of premenstrual syndrome and its relationship with blood pressure in young adult females // Afr. J. Med. Sci. 2008. Vol. 37 (4). P. 361–367. [PMID: 19301714].

30. Hoirisch-Clapauch S., Nardi A.E., Gris J.C. et al. Mental disorders and thrombotic risk // Semin. Thromb. Hemost. 2013. Vol. 39 (8). P. 943–949.
31. Gillings M.R. Were there evolutionary advantages to premenstrual syndrome? // Evol. Appl. 2014. Vol. 7 (8). P. 897–904. [PMID: 2411719].
32. Jahanfar S., Lye M.S., Krishnarajah I.S. The heritability of premenstrual syndrome // Twin Res. Hum. Genet. 2011. Vol. 14 (5). P. 433–436.
33. Hylan T.R., Sundell K., Judge R. The impact of premenstrual symptomatology on functioning and treatment-seeking behavior: experience from the United States, United Kingdom, and France // J. Womens Health Gen. Based Med. 1999. Vol. 8 (8). P. 1043–1052.
34. Buser T. The impact of the menstrual cycle and hormonal contraceptives on competitiveness // Journal of Economic Behavior & Organization. 2012. Vol. 83. P. 150–156.
35. Protopopescu X., Tiescher O., Pan H. et al. Toward a functional neuroanatomy of premenstrual dysphoric disorder // Journal of Affective Disorders. 2008. Vol. 108. P. 87–94.
36. Strassmann B.I., Kurapati N.T., Hug B.F. et al. Religion as a means to assure paternity // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012. Vol. 109. P. 9781–9785.
37. Strassmann B.I. The biology of menstruation in Homo Sapiens: total lifetime menses, fecundity, and nonsynchrony in a natural-fertility population // Current Anthropology. 1997. Vol. 38. P. 123–129.

«Тягучность малого таза» Артымух Н.Б., Руднева О.Д.

1. Richer M.A. Varicocèle ovarienne. Traité prat. d'anat. méd. Chir. 1857. P. 755.
2. Gooch R. Some of the most important diseases peculiar to women // Republished by the Sydenham Society (London). 1859. №181. P. 299–331.
3. Dudley A.P. Varicocèle in the female: what is its influence upon the ovary? // NY Med. J. 1888. Vol. 48. P. 147–149.
4. Taylor H.C. Vascular congestion and hyperemia; their effect on function and structure in the female reproductive organs; the clinical aspects of the congestion-fibrosis syndrome // Am. J. Obstet. Gynecol. 1949. Vol. 57 (4). P. 637–653. [PMID: 18113695].
5. M. Engman et al. ISPOG Practice Protocol. Chronic pelvic pain in women. 2012. 86 p.
6. Beard R.W. et al. Pelvic pain in women // Am. J. Obstet. Gynecol. 1977. Vol. 128 (5). P. 566–570. [PMID: 879216].
7. Metzger D.A. Pelvic congestion. In: Steege J.F., Metzger D.A., Levy B.S. Chronic Pelvic Pain: An Integrated Approach. Philadelphia: WB Saunders Co, 1999. 160 p.
8. Perrin M., Ramelet A.A. Pharmacological Treatment of Primary Chronic Venous Disease: Rationale, Results and Unanswered Questions // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2011. Vol. 41 (1). P. 117–125.
9. Майоров М.Б. Синдром хронических тазовых болей в гинекологической практике // Провизор. 2003. №23. С. 17–19.
10. Durham J., Machan L. Pelvic Congestion Syndrome // Seminars in Interventional Radiology. 2013. Vol. 30 (4). P. 372–380. [PMID: 24436564].
11. Oliveira F.A.C. et al. Treatment of pelvic congestion associated with varicose veins of the lower limbs: report of a small number of cases // J. Vasc. Bras. 2012. Vol. 11 (1). P. 62–66.
12. Davies M.G., Lumsden A.B. Chronic venous insufficiency. Minneapolis: Minnesota Cardiotext, 2011. 222 p.
13. Perry C.P. Current concepts of pelvic congestion and chronic pelvic pain // JSL. 2001. Vol. 5 (2). P. 105–110. [PMID: 11394421].
14. Ignacio E.A. et al. Pelvic congestion syndrome: diagnosis and treatment // Semin Intervent Radiol. 2008. Vol. 25 (4). P. 361–368. [PMID: 21326577].
15. Kim H.S. et al. Embolotherapy for Pelvic Congestion Syndrome: Long-term Results // Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2006. Vol. 17 (2). P. 289–297. [PMID: 16517774].
16. Gliviczki P. et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum // Journal of Vascular Surgery. 2011. Vol. 53 (5). P. 25–48S.
17. Nicolaides A.N. et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence // Int. Angiol. 2008. Vol. 27 (1). P. 1–59. [PMID: 18277340].
18. Bergan J.J., Pascarella L., Schmid-Schönbein G.W. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension // J. Vasc. Surg. 2008. Vol. 47 (1). P. 183–192. [PMID: 18178472].
19. Nicolaides A.N., Allegra C., Bergan J. et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence // Int. Angiol. 2008. T. 7. №1. P. 1–59. [PMID: 1827340].
20. Савельев В.С., Покровский А.В., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. 2013. №2. Вып. 2. Т. 7. 48 с.

21. Giannini I. et al. Flavonoids mixture (diosmin, troxerutin, hesperidin) in the treatment of acute hemorrhoidal disease: a prospective, randomized, triple-blind, controlled trial // *Tech Coloproctol*. 2015. Vol. 19. №6. P. 339–345. [PMID: 25893991].
 22. Зароченцева Н.В., Титченко Л.И., Титченко Ю.П. и др. Применение Флебодиа 600 у пациенток с варикозным расширением вен малого таза и синдромом тазовых болей // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2011. №3. С. 61–64.
 23. Perera N. et al. Phlebtonics for haemorrhoids // *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. Vol. 8. Art. No. CD004322. [PMID: 22895941].
 24. Gohel M.S., Davies A.H. Pharmacological agents in the treatment of venous disease: an update of the available evidence // *Curr. Vasc. Pharmacol*. 2009. Vol. 7 (3). P. 303–308. [PMID: 19601855].
 25. Lacroix I. et al. First epidemiological data for venotonic in pregnancy from the EFEMERIS database // *Phlebology*. 2015. [PMID: 26060062].
 26. Song B.J., Jouni Z.E., Ferruzzi M.G. Assessment of phytochemical content in human milk during different stages of lactation // *Nutrition*. 2013. Vol. 29 (1). P. 195–202.
 27. Meyer O.C. Safety and security of Daflon 500 mg in venous insufficiency and in hemorrhoidal disease // *Angiology*. 1994. Vol. 45 (6). Pt. 2. P. 579–584. [PMID: 8203791].
 28. Kies D.D., Kim H.S. Pelvic congestion syndrome: a review of current diagnostic and minimally invasive treatment modalities // *Phlebology*. 2012. Vol. 27 (1). P. 52–57.
 29. Monedero J.L., Ezpeleta S.Z., Perrin M. Pelvic congestion syndrome can be treated operatively with good long-term results // *Phlebology*. 2012. Vol. 27. Suppl. 1. P. 65–73.
 30. Shuster L.T., Gostout B.S., Grossardt B.R., Rocca W.A. Prophylactic oophorectomy in premenopausal women and long-term health // *Menopause Int*. 2008. №14. P. 111–116.
 31. Barreca D. et al. Diosmin binding to human serum albumin and its preventive action against degradation due to oxidative injuries // *Biochimie*. 2013. Vol. 95 (11). P. 2042–2049. [PMID: 2386889].
 32. Tanaka T. et al. Cancer Chemoprevention by Citrus Pulp and Juices Containing High Amounts of β -Cryptoxanthin and Hesperidin // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012. Vol. 2012. P. 1–10.
 33. Lewinska A. et al. Diosmin induces genotoxicity and apoptosis in DU145 prostate cancer cell line // *Toxicol In Vitro*. 2015. Vol. 29 (3). P. 417–425. [PMID: 25499067].
 34. Alvarez N., Vicente V., Martinez C. Synergistic effect of diosmin and interferon-alpha on metastatic pulmonary melanoma // *Cancer Biother. Radiopharm*. 2009. Vol. 24 (3). P. 347–352. [PMID: 19538057].
 35. Urios P. et al. A flavonoid fraction purified from *Rutaceae aurantiae* (Daflon(R)) inhibiting AGE formation, reduces urinary albumin clearance and corrects hypoalbuminemia in normotensive and hyper-tensive diabetic rats // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. Vol. 105 (3). P. 373–381. [PMID: 24956965].
 36. Senthambizselvan O. et al. Diosmin pretreatment improves cardiac function and suppresses oxidative stress in rat heart after ischemia/reperfusion // *Eur. J. Pharmacol.* 2014. Vol. 736. P. 131–137. [PMID: 24769512].
 37. Liu X. et al. Diosmin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury through activating JAK2/STAT3 signal pathway in mice // *Neuroscience*. 2014. Vol. 268. P. 318–327. [PMID: 24680937].
 38. Phlebology // ed. H. Partsch. Vienna: EMBASE, 2009. 72 p.
 39. Luo A.C. Medications and breast-feeding: Current concepts // *Journal of the American Pharmacists Association*. 2012. Vol. 52 (1). P. 86.
- «Эндометриоз и тазовая боль: что мы лечим?» Кузнецова И.Б.
1. Johnson N.P., Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis // *Hum. Reprod*. 2013. Vol. 28 (6). P. 1552–1568.
 2. Sinaii N., Plumb K., Cotton L. et al. Differences in characteristics among 1000 women with endometriosis based on extent of disease // *Fertil. Steril*. 2008. Vol. 89 (3). P. 538–545. [PMCID: 2939902].
 3. Chapron C., Bourret A., Chopin N. et al. Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions // *Hum. Reprod*. 2010. Vol. 4. P. 884–889.
 4. Hastings P.J., Lupski J.R., Rosenberg S.M. et al. Mechanisms of change in gene copy number // *Nat. Rev. Genet*. 2009. Vol. 10 (8). P. 551–564.
 5. Painter J.N., Zondervan K.T., Nyholt D.R. et al. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis // *Nat. Genet*. 2011. Vol. 43 (1). P. 51–54.
 6. Osuga Y., Koga K., Hirota Y. et al. Lymphocytes in endometriosis // *Am. J. Reprod. Immunol*. 2011. Vol. 65. P. 150–164.
 7. Berbic M., Fraser I.S. Regulatory T cells and other leukocytes in the pathogenesis of endometriosis // *J. Reprod. Immunol*. 2011. Vol. 88. P. 149–155.
 8. Chaban V. Visceral sensory neurons that innervate both uterus and colon express nociceptive TRPV1 and P2X3 receptors in rats // *Ethn. Dis*. 2008. Vol. 18. (2). Suppl. 2.
 9. Al-Jefout M., Dezarnaulds G., Cooper M. Diagnosis of endometriosis by detection of nerve fibres in an endometrial biopsy: a double blind study // *Hum. Reprod*. 2009. Vol. 24 (12). P. 3019–3024. [PMID: 19690352].
 10. Bokor K.C., Vercruysse L., Fassbender A. et al. Density of small diameter sensory nerve fibres in endometrium: a semi-invasive diagnostic test for minimal to mild endometriosis // *Human Reproduction*. 2009. Vol. 24 (12). P. 3025–3032. [PMID: 19690351].
 11. Herbert D.L., Lucke J.C., Dobson A.J. Depression: an emotional obstacle to seeking medical advice for infertility // *Fertil. Steril*. 2010. Vol. 94 (5). P. 1817–1821. [PMID: 20047740].
 12. Cavagioni G., Lia C., Resta S. et al. Are mood and anxiety disorders and alexithymia associated with endometriosis? A preliminary study // *Biomed. Res. Int*. 2014. Vol. 157. P. 3025–3032. [PMID: 2504570].
 13. Souza C.A., Oliveira L.M., Scheffel C. et al. Quality of life associated to chronic pelvic pain is independent of endometriosis diagnosis: a cross-sectional survey // *Health Qual. Life Outcomes*. 2011. Vol. 9. P. 41. [PMCID: PMC3123165].
 14. Kundu S., Wildgrube J., Schippert C. Supporting and Inhibiting Factors When Coping with Endometriosis From the Patients' Perspective // *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015. Vol. 75 (5). P. 462–469. [PMCID: PMC4461676].
 15. Adamson G.D. et al. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system // *Fertil. Steril*. 2010. Vol. 94 (5). P. 1609–1615.
 16. Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в РФ. М., 2013. 50 с.
 17. Леваков С.А., Хамощина М.Б. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012. 16 с.
 18. Nnoaham K.E., Hummelshoj L., Webster P. et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries // *Fertil. Steril*. 2011. Vol. 96 (2). P. 366–373. [PMID: 21718982].
 19. Gemmill J.A., Stratton P., Cleary S.D. Cancers, infections, and endocrine diseases in women with endometriosis // *Fertil. Steril*. 2010. Vol. 94 (5). P. 1627–1631. [PMID: 19945097].
 20. Domez J., Suiffet J. Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules // *Hum. Reprod*. 2010. Vol. 25 (8). P. 1949–1958.
 21. Kappou D., Matalliotakis M., Matalliotakis I. Medical treatments for endometriosis // *Minerva Gynecol*. 2010. Vol. 62 (5). P. 415–432.
 22. Vercellini P., Frattaruolo M.P., Somigliana E. et al. Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: effect on sexual functioning, psychological status and health-related quality of life // *Hum. Reprod*. 2013. Vol. 28 (5). P. 1221–1230.
 23. Seracchioli R., Mabrouk M., Frasca C. et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial // *Fertil. Steril*. 2010. Vol. 93 (1). P. 52–56. [PMID: 18973896].
 24. Cheewadhanaraks S. Cumulative recurrence rates of endometriosis-associated pain after long-term intramuscular depot medroxyprogesterone acetate therapy // *J. Med. Assoc. Thai*. 2013. Vol. 96 (2). P. 140–143.
 25. Practice bulletin №114: management of endometriosis // *Obstet. Gynecol*. 2010. Vol. 116. P. 223–236.
 26. Falcone T., Lebovic D.J. Clinical management of endometriosis // *Obstet. Gynecol*. 2011. Vol. 118. (3). P. 691–705.
 27. Leyland N., Casper R., Laberge P. et al. Endometriosis: diagnosis and management // *J. Obstet. Gynaecol. Can*. 2010. Vol. 32 (7). Suppl. 2.
 28. Vercellini P., Crosignani P.G., Somigliana E. et al. Waiting for Godot: a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis // *Hum. Reprod*. 2011. Vol. 26 (1). P. 313–316.
 29. Tokushige N., Markham R., Russell P. Effects of hormonal treatment on nerve fibers in endometrium and myometrium in women with endometriosis // *Fertil. Steril*. 2008. Vol. 90. P. 1589–1598.
 30. Yamanaka 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.
 31. 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. 15 (10). P. 693–701.
 32. Miyashita M. et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis // *Gynecol. Endocrinol*. 2014. Vol. 116. P. 223–236.
 33. Laschke M.W., Giebels C., Menger M.D. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle // *Hum. Reprod. Update*. 2011. Vol. 17 (5). P. 628–636.
 34. Тихонова Е.С. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2013. 26 с.
 35. Parazzini F., Mais V., Cipriani S. et al. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: results from a prospective multicentric study in Italy // *G.I.S.E. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2009. Vol. 143 (2). P. 103–106. [PMID: 19232812].
 36. Curtis K.M. et al. Disruption of the endometrial-myometrial border during pregnancy as a risk factor for adenomyosis // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2002. Vol. 187 (3). P. 543–544. [PMID: 12237624].
 37. Sundheimer L.W., Alford C.E., Taylor R.N. et al. Endometriosis // Eds. L.J. Groot, P. Beck-Peccoz, G. Chrousos, et al. 2014. 120 p.
 38. Vercellini P., Somigliano E., Viganò P. et al. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments // *Drugs*. 2009. Vol. 69. P. 649–675.
 39. Allan C., Hopewell S., Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis // *Cochrane Collaboration*. 2009. Vol. 2. P. 19–25.
- «Она важнее, чем считали раньше»
Пустошня О.А., Руднева О.Д., Катаева О.А.
1. Best practice in maternal-fetal medicine. Figo Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal Medicine // *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2015. Vol. 128. P. 80–82. [PMID: 25481030].
 2. Guideline: Intermittent iron and folic acid supplementation in non-anaemic pregnant women. Geneva: WHO, 2012. 26 p.
 3. Мызгин А.В. Социальные риски медикализации беременности: Дисс. ... канд. соц. наук. Волгоград, 2012. 131 с.
 4. Block G., Abrams B. Vitamin and mineral status of women of childbearing potential // *Ann. NY. Acad. Sci.* 1993. Vol. 678. P. 244–254. [PMID: 8494267].
 5. Black A.K., Allen L.H., Peltz G.H. Iron, vitamin B-12 and folate status in Mexico: associated factors in men and women and during pregnancy and lactation // *J. Nutr*. 1994. Vol. 124 (8). P. 1179–1188. [PMID: 8064368].
 6. Burke B., Daniel K.L., Latimer A. et al. Preventing neural tube birth defects: a prevention model and resource guide. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2009. 165 p.
 7. US Preventive Services Task Force. Folic acid for the prevention of neural tube defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement // *Ann. Intern. Med*. 2009. Vol. 150. P. 626–631.
 8. Bukowski R., Malone F.D., Porter F.T. et al. Pre-conceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study // *PLoS Med*. 2009. Vol. 6. №5. P. e1000061. [Epub ahead of print].
 9. Kim M.W., Hong S.C., Choi J.S. et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes // *J. Obstet. Gynaecol*. 2012. Vol. 32. P. 520–524. [PMID: 22779952].
 10. Vollet S.E., Refsum H., Irgens L.M. et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine Study // *Am. J. Clin. Nutr*. 2000. Vol. 71 (4). P. 962–968. [PMID: 10731504].
 11. Мальцева Л.И., Павлова Т.В. Генетические аспекты гестоза // *Практическая медицина*. 2011. №6 (11).
 12. Roth C., Magnus P., Schjølberg S. et al. Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children // *JAMA*. 2011. Vol. 306 (14). P. 1566–1573. [PMID: 21990300].
 13. Hogg M. Folic acid metabolism linked to autism // *Pediatric Academic Societies (PAS) and Asian Society for Pediatric Research 2011 Annual Meeting. Abstract*. 3843.
 14. Preston-Martin S., Pogoda J.M., Mueller B.A. et al. Prenatal vitamin supplementation and pediatric brain tumors: huge international variation in use and possible reduction in risk // *Childs. Nerv. Syst*. 1998. Vol. 14. №10. P. 551–557.
 15. Защита матери и плода ещё до наступления беременности: три причины для выбора КОК с фолатами: Информационное письмо №02 от 28 января 2013 г. // Ассоциация гинекологов-эндокринологов России, 2013.
 16. Chang S.C., Lin P.C., Lin J.K. et al. Role of MTHFR polymorphisms and folate levels in different phenotypes of sporadic colorectal cancers // *Int. J. Colorectal Dis*. 2007. Vol. 22 (5). P. 483–489. [16941173].
 17. Lajous M., Romieu I., Sabia S., Boutron-Ruault M.C., Clavel-Chapelon F. Folate, vitamin B12 and postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women // *Cancer Causes Control*. 2006. Vol. 17 (9). P. 1209–1213. [PMID: 17006726].
 18. Medical Research Council vitamin study group. Prevention of neural tube defects: Results of the medical research council vitamin study // *Lancet*. 1991. Vol. 338. P. 131–137.
 19. Пустошня О.А., Ахмедова А.Э. Роль фолатов в развитии осложненной беременности // *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. 2014. №3 (35). С. 66–74.
 20. Беременная XVII века: трудно как никогда. Почему необходимо заботиться об оптимальном фолатном статусе беременной? Информационный бюллетень // Т.В. Галина, Т.А. Добрецова; под ред. Б.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. 20 с.
 21. Защита матери и плода ещё до наступления беременности: три причины для выбора КОК с фолатами: Информационное письмо №02 от 28 января 2013 г. Ассоциация гинекологов-эндокринологов России, 2013.
 22. Bupp C.P., Sarasa S.M., Dean J.H., Stevenson R.E. When folate acid fails: Insights from 20 years of neural tube defect surveillance in South Carolina // *Am. J. Med. Genet. A*. 2015. [Epub ahead of print. PMID: 26108864].
 23. Ebadiar A., KhorramKhorshid H.R., Kamali K. et al. Maternal Supplementation Folate Intake, Methyltetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T and A1298C Polymorphisms and the Risk of Orofacial Cleft in Iranian Children // *Avicenna J. Med. Biotechnol*. 2015. Vol. 7 (2). P. 80–84. [PMID: 26140186].
 24. Wahl S.E. et al. The role of folate metabolism in orofacial development and clefting // *Develop. Biology*. 2015. Vol. 405 (1). P. 108–122.
 25. James S.J., Pogribna M., Pogribny I.P. et al. Abnormal folate metabolism and mutation in the methyltetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome // *Am. J. Clin. Nutr*. 1999. Vol. 70. P. 495–501.
 26. Hobbs C. A., Sherman S. L., Yi P. et al. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome // *Am. J. Hum. Genet*. 2000. Vol. 67. P. 623–630.
 27. Hollis N.D., Allen E.G., Oliver T.R. et al. Pre-conception folic acid supplementation and risk for chromosome 21 nondisjunction: a report from the National Down Syndrome Project // *Am. J. Med. Genet*. 2013. Vol. 161A.
 28. Nisar Y.B., Dibley M.J., Mebrahtu S. Antenatal Iron-Folic Acid Supplementation Reduces Neonatal and Under-5 Mortality in Nepal // *J. Nutr*. 2015. Vol. 145 (3). P. 1873–1883. [PMID: 26136588].
 29. Şanlıkan F. et al. The evaluation of homocysteine level in patients with preeclampsia // *Ginekol. Pol*. 2015. Vol. 86 (4). P. 287–291. [PMID: 26117988].
 30. Agrawal S., Fiedlerjohann J., Vellakkal S., Stuckler D. Adequately diversified dietary intake and iron and folic acid supplementation during pregnancy is associated with reduced occurrence of symptoms suggestive of pre-eclampsia or eclampsia in Indian women // *PLoS One*. 2015. Vol. 10 (3). P. e0119120. [PMID: 25785774].
 31. Saccone G. et al. 5-Methyltetrahydrofolate in prevention of recurrent preeclampsia // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2015. Vol. 17. P. 1–5. [PMID: 25775777].
 32. Wang Y., Zhao N., Qiu J. et al. Folic acid supplementation and dietary folate intake, and risk of pre-eclampsia // *Eur. J. Clin. Nutr*. 2015. [Epub ahead of print. PMID: 25626412].
 33. Blom H.J., Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects // *J. Inher. Metab. Dis*. 2011. Vol. 34 (1). P. 75–81. [PMID: PMC3026708].
 34. Gong Z., Ambrosone C.B., McCann S.E. et al. Associations of dietary folate, vitamin B6, B12 and methionine intake with risk of breast cancer among African American (AA) and European American (EA) women // *Int. J. Cancer*. 2014. Vol. 134. P. 1422–1435.
 35. Первичная профилактика врожденных пороков развития: Информационный бюллетень // Под ред. Б.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. 16 с.
 36. López-Alarcón M. et al. Serial determinations of asymmetric dimethylarginine and homocysteine during pregnancy to predict pre-eclampsia: a longitudinal study // *BJOG*. 2015. [Epub ahead of print. PMID: 26213116].
 37. Liu X., Lv L., Zhang H. et al. Folic acid supplementation, dietary folate intake and risk of preterm birth in China // *Eur. J. Nutr*. 2015. [Epub ahead of print. PMID: 26138063].
 38. Todorova R. Comparative analysis of the methods of drug and protein delivery for the treatment of cancer, genetic diseases and diagnostics // *Drug. Deliv*. 2011. Vol. 18 (8). P. 586–598.
 39. Chen P. Higher dietary folate intake reduces the breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis // *British J. Cancer*. 2014. Vol. 110. P. 2327–2338.
 40. Cueto H.T. et al. Folic acid supplement use and menstrual cycle characteristics: a cross-sectional study of Danish pregnancy planners // *Ann. Epidemiol*. 2015. Vol. 4. [Epub ahead of print. PMID: 26123570].
 41. Kim S.Y., Lim J.W., Kim J.W. et al. Association between genetic polymorphisms in folate-related enzyme genes and infertile men with non-obstructive azoospermia // *Syst. Biol. Reprod. Med*. 2015. Vol. 21. P. 1–7. [PMID: 26196053].
 42. Mora-Esteves C., Shin D. Nutrient supplementation: improving male fertility fourfold // *Semin. Reprod. Med*. 2013. Vol. 31 (4). P. 293–300. [PMID: 23775857].
 43. Busetto G.M. Prospective open-label study on the efficacy and tolerability of a combination of nutritional supplements in primary infertile patients with idiopathic asthenozoospermia // *Arch. Ital. Urol. Androl*. 2012. Vol. 84 (3). P. 137–140. [PMID: 23210405].
 44. Smithells R.W., Seller M.J., Harris R. et al. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences // *Lancet*. 1983. Vol. 321. Iss. 8332. P. 1027–1031.

45. Knoxa E.G., Emanuella I., Smithells R.W. et al. Vitamin supplementation and neural tube defects // *Lancet*. 1983. Vol. 322 (8340). P. 39–41.

46. Приказ Минздрава России об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» от 1 ноября 2012 г. №572.

47. Valera-Gran D. et al. Folic acid supplements during pregnancy and child psychomotor development after the first year of life // *JAMA Pediatr*. 2014. Vol. 168 (11). P. e142611. [PMID: 25365251].

48. World health statistics, 2014. Geneva: WHO, 2014. 177 p.

49. ВОЗ. Информационный бюллетень №370. Январь 2014 г. — URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/ru/>.

50. Заболеваемость детей в возрасте 0–14 лет по основным классам болезней. Федеральная служба государственной статистики. 28.10.2014. — URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/.

51. Современные алгоритмы пренатальной диагностики наследственных болезней: Методические рекомендации / Под ред. Б.С. Баранова, Э.К. Айтмазана. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. 86 с.

52. Пороки развития: Информационный бюллетень №371 январь 2014 года <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/ru/>.

«Типичные ситуации — типовые решения»
Шестакова И.Г., Рябинкина Т.С.

1. Charles J. Mechanisms of Normal and Abnormal Endometrial Bleeding // *Menopause*. 2011. Vol. 18 (4). P. 408–411. [PMID: 21499503].

2. Руководство к практическим занятиям по гинекологии: Учебное пособие для студентов и ординаторов / Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 520 с.

3. Yasir S., Kant B., Dar M.F. Frequency of dysmenorrhea, its impact and management strategies adopted by medical students // *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad*. 2014. Vol. 26 (3). P. 349–352. [PMID: 25671945].

4. Тихомиров А.Л., Леденкова А.А. Сохранение репродуктивного здоровья в постменопаузе // *Акушерство и гинекология*. 2012. №17. С. 22–24.

5. Marr J., Gerlinger C., Kunz M. A historical cycle control comparison of two drospirenone-containing combined oral contraceptives: ethinylestradiol 30 µg/drospirenone 3 mg administered in a 21/7 regimen versus ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2012. Vol. 162 (1). P. 91–95.

6. Oner G., Muderis I.I. A prospective randomized trial comparing low-dose ethinyl estradiol and drospirenone 24/4 combined oral contraceptive vs ethinyl estradiol and drospirenone 21/7 combined oral contraceptive in the treatment of hirsutism // *Contraception*. 2011. Vol. 84 (5). P. 508–511. [PMID: 22018126].

7. Bitzer J., Banal-Silao M.J., Ahrendt H.J. et al. Hormone withdrawal-associated symptoms with ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg (24/4 regimen) versus ethinylestradiol 20 µg/desogestrel 150 µg (21/7 regimen) // *Int. J. Womens Health*. 2015. Vol. 7. P. 501–509. [PMID: 26056491].

8. Caruso S., Iraci M., Agnello C. et al. Conventional vs extended-cycle oral contraceptives on the quality of sexual life: comparison between two regimens containing 3 mg drospirenone and 20 µg ethinyl estradiol // *J. Sex Med*. 2011. Vol. 8 (5). P. 1478–1485. [PMID: 21324086].

9. Mabrouk M., Solfrini S., Frasca C. et al. A new oral contraceptive regimen for endometriosis management: preliminary experience with 24/4-day drospirenone/ethinylestradiol 3 mg/20 µg // *Gynecol. Endocrinol*. 2012. Vol. 28 (6). P. 451–454.

10. Chaiyasit N., Taneepanichkul S. A study of cycle control, side effects and client's satisfaction of a low dose combined contraceptive containing ethinylestradiol/drospirenone — N24/4 regimen // *J. Med. Assoc. Thai*. 2010. Vol. 93 (5). P. 517–522.

11. Anttila L., Bachmann G., Hernadi L. et al. Contraceptive efficacy of a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis of four open-label studies // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2011. Vol. 155 (2). P. 180–182.

12. Mishell D.R. YAZ and the novel progestin drospirenone // *J. Reprod. Med*. 2008. Vol. 53. Suppl. 9. P. 721–728.

13. Lello S., Pacifico V., Primavera G. et al. Short-term effect of an estrogenprogestin containing ethinylestradiol 20 mcg + drospirenone 3 mg in 24/4 regimen at hormonal and cutaneous level in ovarian hyperandrogenism // *Minerva Ginecol*. 2010. Vol. 62 (6). P. 509–513. [PMID: 21079572].

14. Reid R.L. Premenstrual Syndrome. South Dartmouth: MDText.com, 2014. 120 p.

15. Imai A., Ichigo S., Matsunami K. et al. Premenstrual syndrome: management and pathophysiology // *J. Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 2015. Vol. 42 (2). P. 123–128. [PMID: 26054102].

16. Rapkin A.J., Lewis E.I. Treatment of premenstrual dysphoric disorder // *Womens Health*. 2013. Vol. 9 (6). P. 537–556. [PMID: 24161307].

17. Белохрищук Т.Е., Фролова Н.И., Белозерцева Е.П. Дисменорея, предменструальный

синдром и синдром предменструального дисфорического расстройства у девушек-студенток // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2012. №1. С. 22–28.

18. Backstrom T., Bixo M., Johansson M. et al. Allopregnanolone and mood disorders // *Prog. Neurobiol*. 2014. Vol. 113. P. 88–94. [PMID: 23978486].

19. Carver C.M., Wu X., Gangisetty O., Reddy D.S. Perimenstrual-like hormonal regulation of extrasynaptic δ -containing GABA_A receptors mediating tonic inhibition and neurosteroid sensitivity // *J. Neurosci*. 2014. Vol. 34 (43). P. 14181–142897. [PMID: 25339733].

20. Catteau-Jonard S., Cortet-Rudelli C., Richard-Proust C. et al. Hyperandrogenism in adolescent girls // *Endocr. Dev*. 2012. Vol. 22. P. 181–193. [PMID: 22846529].

21. Шестакова И.Г., Рябинкина Т.С. СПКА: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКА: Информационный бюллетень / Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. 24 с.

22. Wichianpitaya J., Taneepanichkul S.A. Comparative Efficacy of Low-Dose Combined Oral Contraceptives Containing Desogestrel and Drospirenone in Premenstrual Symptoms // *Obstet. Gynecol. Int*. 2013. Vol. 7 (1). P. 19–30. [PMID: PMC3609439].

23. Ahmed A.H., Gordon R.D., Taylor P.J. et al. Effect of contraceptives on aldosterone/renin ratio may vary according to the components of contraceptive, renin assay method, and possibly route of administration // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011. Vol. 96 (6). P. 1797–1804. [PMID: 21411552].

24. Унянин А.Л. Синдром гиперандрогении: вопросы патогенеза, диагностики, клиники и терапии: Клиническая лекция // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 2. С. 101–106.

25. Allais G., Castagnoli I., Burzio C. et al. Premenstrual syndrome and migraine // *Neuro. Sci*. 2012. Vol. 33. Suppl. 1. P. 111–115. [PMID: 22644184].

26. Machado R.B., Pompei M., Gribella A.G. Drospirenone/ethinylestradiol: a review on efficacy and noncontraceptive benefits // *Womens Health*. 2011. Vol. 7 (1). P. 19–30. [PMID: 21175386].

27. Lopez L.M., Kaptein A.A., Helmerhorst F.M. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012. Vol. 2. P. 19–30. [PMID: 2336820].

28. Rapkin A.J., Sorger S.N., Winer S.A. Drospirenone/ethinyl estradiol // *Drugs Today*. 2008. Vol. 44 (2). P. 133–145. [PMID: 18389090].

29. Fu Y., Mi W., Li L. et al. Efficacy and safety of a combined oral contraceptive containing drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 20 µg in the treatment of premenstrual dysphoric disorder: a randomized, double blind placebo-controlled study // *Zhonghua. Fu Chan Ke Za Zhi*. 2014. Vol. 49 (7). P. 506–509. [PMID: 25327732].

30. Svojanovska K. The efficiency of oral contraception containing drospirenone in treating symptoms of premenstrual syndrome or premenstrual dysphoric disorder in gynecology practice // *Ceska Gynecol*. 2010. Vol. 75 (5). P. 474–480. [PMID: 21374928].

31. Van Vugt D.A. Brain imaging studies of appetite in the context of obesity and the menstrual cycle // *Hum. Reprod. Update*. 2010. Vol. 16 (3). P. 276–292. [PMID: 19926661].

32. Reed S.C., Levin F.R., Evans S.M. Changes in mood, cognitive performance and appetite in the late luteal and follicular phases of the menstrual cycle in women with and without PMDD (premenstrual dysphoric disorder) // *Horm. Behav*. 2008. Vol. 54 (1). P. 185–193. [PMID: 18413151].

33. Morgan J., Scholtz S., Lacey H. et al. The prevalence of eating disorders in women with facial hirsutism: an epidemiological cohort study // *Int. J. Eat. Disord*. 2008. Vol. 41 (5). P. 427–431. [PMID: 18433027].

34. Bautista C.J., Martinez-Samaya P.M., Zambrano E. Sex steroids regulation of appetite behavior // *Mini Rev. Med. Chem*. 2012. Vol. 12 (11). P. 1107–1118. [PMID: 22827220].

35. Hirschberg A.L. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women // *Maturitas*. 2012. Vol. 71 (3). P. 248–256. [PMID: 22281161].

37. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Симптом, синдром, диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 736 с.

38. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕД-пресс-информ, 2008. 680 с.

39. Кузнецова И.В., Набиева П.А. Преимущества использования комбинированного орального контрацептива с дроспиреноном в режиме 24/4 у подростков с избыточной массой тела // *Гинекология: Медиа Медика*. 2014. Т. 16. № 1. С. 49–53.

40. Perry A.C., Martin L. Race differences in obesity and its relationship to the sex hormone milieu // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig*. 2014. Vol. 19 (3). P. 151–161. [PMID: 25390023].

40. Tfiayli H., Ulmich J.W., Lee S. et al. Drospirenone/ethinyl estradiol versus rosiglitazone treatment in overweight adolescents with polycystic ovary syndrome: comparison of metabolic, hormonal, and cardiovascular risk factors // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011. Vol. 96 (5). P. 1311–1319. [PMID: 21325466].

41. Rosenfield R.L. Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013. Vol. 98 (9). P. 3572–3583. [PMID: 23913942].

42. Naessens S., Carlstrom K., Bystrom B. et al. Effects of an antiandrogenic oral contraceptive on appetite and eating behavior in bulimic women // *Psychoneuroendocrinology*. 2007. Vol. 32 (5). P. 548–550. [PMID: 17475412].

43. Caprio M., Antelmi A., Chetrite G. et al. Anti-dipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome // *Endocrinology*. 2011. Vol. 152 (1). P. 113–125. [PMID: 21084448].

«Институт благородных... бабушек»
Радзинский В.Е., Добрецова Т.А., Рыжова Т.Е.

1. Croft D.P., Brent L.J., Franks D.W., Cant M.A. The evolution of prolonged life after reproduction // *Trends Ecol. Evol*. 2015. Vol. 30 (7). P. 407–416. [PMID: 25982154].

2. Hawkes K., Smith K.R. Brief communication: Evaluating grandmother effects // *Am. J. Phys. Anthropol*. 2009. Vol. 140 (1). P. 173–176. [PMID: 19373844].

3. Hawkes K., Coxworth J.E. Grandmothers and the evolution of human longevity: a review of findings and future directions // *Evol. Anthropol*. 2013. Vol. 22 (6). P. 294–302. [PMID: 24347503].

4. Поллаунин В.Е., Латов Ю.В. Смена моделей воспроизводства населения в России XX в. // Историко-экономические исследования. 2009. Т. 10. №2.

5. Lahdenperä M., Gillespie D., Lummaa V., Russell A.F. Severe intergenerational reproductive conflict and the evolution of menopause // *Ecol. Lett*. 2012. Vol. 15 (11). P. 1283–1290. [PMID: 22913671].

6. Morton R.A., Stone J.R., Singh R.S. Mate choice and the origin of menopause // *PLoS Comput. Biol*. 2013. Vol. 9 (6). P. e1003092. [PMID: 23785268].

7. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2011. 688 с.

8. Gold P.W., Machado-Vieira R., Pavlatou M.G. Clinical and Biochemical Manifestations of Depression: Relation to the Neurobiology of Stress // *Neural Plasticity*. 2015. Vol. 2015. Art. No. 581976. [PMID: 25878903].

9. Татарова А., Линде В.А., Жидкова Е.В., Сохадзе Х.С. Негормональная коррекция климактерических расстройств в peri- и постменопаузе // *Менопауза*. 2009. №7. С. 4–7.

10. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. 4th ed. USA: Elsevier, 2015. P. 1099–1193.

11. Pines A. Vasomotor symptoms and cardiovascular disease risk // *Climacteric*. 2011. Vol. 14. P. 535–536.

12. Raus K. Выступление на конференции «Pres 2011-Gynecology and Urology. Phytoengineering research and experience summit». Майорка, 2011.

13. Avis N.E. et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition // *JAMA Intern. Med*. 2015. Vol. 175 (4). P. 531–539. [PMID: 25686030].

14. Lucas R.A., Ganio M.S., Pearson J., Crandall C.G. Brain blood flow and cardiovascular responses to hot flashes in postmenopausal women // *Menopause*. 2013. Vol. 20 (3). P. 299–304.

15. Santoro N.F., Skaznik-Wikieł M.E. Management of mood and memory problems during menopause // *Contemporary OB/GYN.com*. 2014. Dec 5.

16. Доброхотова Ю.В., Литвинова Н.А., Летягина Е.В. Опыт применения феминала в коррекции климактерических расстройств // Российский вестник акушера-гинеколога. 2009. №1. С. 65–67.

17. 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].

18. Балан В.Е. и др. Особенности длительного применения фитостероидов для лечения пациенток с климактерическим синдромом // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. №5. С. 58–62.

19. Sunita P., Pattanayak S.P. Phytoestrogens in postmenopausal indications: A theoretical perspective // *Pharmacogn. Rev*. 2011. Vol. 5 (9). P. 41–47. [PMCID: PMC3210008].

20. Gryszczyńska A., Gryszczyńska B., Opala B., Łowicz Z. Plants supporting the fight against the symptoms of menopause // *Wiad. Lek*. 2013. Vol. 66 (1). P. 58–61. [PMID: 23905429].

21. Poluzzi E., Piccini C., Raschi E. et al. Phytoestrogens in postmenopause: the state of the art from a chemical, pharmacological and regulatory perspective // *Curr. Med. Chem*. 2014. Vol. 21 (4). P. 417–436. [PMID: 24164197].

22. Буянова С.Н., Юдина Н.В. Эффективность применения феминала в послеоперационном периоде у женщин, находящихся в хирургической менопаузе и медикаментозной псевдоменопаузе // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. №4. С. 81–87.

23. 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].

24. Buhling 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].

25. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста: Клинические рекомендации (проект протокола). М.: ФГБУ НЦГИАП, 2014. 57 с.

«Репродукция 40+: рано списывать в архив»
Овсянникова Т.В., Куликов И.А.

1. Cabral P.U. et al. Physical activity and sexual function in middle-aged women // *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2014. Vol. 60 (1). P. 47–52. [PMID: 24918852].

2. Ahrens K.A., Vlatutiu C.J., Mumford S.L. et al. The effect of physical activity across the menstrual cycle on reproductive function // *Ann. Epidemiol*. 2014. Vol. 24 (2). P. 127–134. [PMID: 24345590].

3. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста: Клинические рекомендации. М., 2014. 57 с.

4. Sahin N.H., Kharbouch S.B. Perimenopausal contraception in Turkish women: A cross-sectional study // *B.M.C. Nurs*. 2007. Vol. 6. P. 154–156. [PMID: 17346335].

5. Руководство по контрацепции. 2-е изд., перераб. и доп. / Под ред. проф. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 448 с.

6. Ikheia D.E., Johnson V.J. What are the options for providing contraception to perimenopausal women? // *Menopausal Medicine*. 2012. Vol. 20 (3). P. 129–132.

7. Kim Y.J., Lee J.E., Kim S.H. et al. Maternal age-specific rates of fetal chromosomal abnormalities in Korean pregnant women of advanced maternal age // *Obstet. Gynecol. Sci*. 2013. Vol. 56 (3). P. 160–166. [PMID: 2384117].

8. Денисов Б.П., Савкин В.И. Применение контрацепции в России (по материалам выборочного обследования) // *Доказательная медицина и клиническая эпидемиология*. Вып. 1. М.: Ньюди-амед, 2009. 9 с.

9. Федеральный центр просвещения в сфере здравоохранения. ВЗГА, 2011. P. 14–16.

10. He D. et al. A cross-sectional study of contraceptive use among married women living in rural China // *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2012. Vol. 118. P. 129–132. [PMID: 22695399].

11. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Contraceptive Patterns, 2013. 6 p.

12. Baldwin M.K., Jensen J.T. Contraception during the perimenopause // *Maturitas*. 2013. Vol. 76 (3). P. 235–242.

13. Hardman S.M., Gebbie A.E. The contraceptive needs of the perimenopausal woman // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2014. Vol. 28 (6). P. 903–915. [PMID: 24990143].

14. Национальные медицинские критерии применимости методов контрацепции. М., 2012. С. 20–22.

15. Hardman S.M., Gebbie A.E. The contraceptive needs of the perimenopausal woman // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2014. Vol. 28 (6). P. 903–915. [PMID: 24990143].

16. Ribeiro A. et al. Self-perception of sexual life and associated factors: a population study conducted in women aged 50 or more years // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2013. Vol. 35 (7). P. 150–162. [PMID: 24080841].

17. Прилепская В.Н. Гормональная контрацепция: Клинические лекции. М.: ГЭОТАР-медиа, 2014. 121 с.

18. Gorenai V., Schonemark M.P., Hagen A. Benefits and risks of hormonal contraception for women // *G.M.S. Health Technol. Assess*. 2007. Vol. 10 (3). [PMID: 21289940].

19. Wildemeersch D. Potential health benefits of continuous LNG-IUS combined with parenteral ERT for seamless menopausal transition and beyond a commentary based on clinical experience // *Gynecol. Endocrinol*. 2013. Vol. 29 (6). P. 569–573. [PMID: 23465041].

20. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls // *Lancet*. 2008. Vol. 371 (9609). P. 303–314.

21. Maxwell G.L., Schildkraut J.M., Cailingart B. et al. Progestin and estrogen potency of combination oral contraceptives and endometrial cancer risk // *Gynecol. Oncol*. 2006. Vol. 103 (2). P. 535–540. [PMID: 16740300].

22. Cibula D., Gompel A., Mueck A.O. et al. Hormonal contraception and risk of cancer // *Hum. Reprod. Update*. 2010. Vol. 16. P. 631–650. [PMID: 20543200].

23. Mueck A.O., Seeger H., Ruan X. Oral contraception and risk of endometrial cancer // *J. Contracept*. 2011. Vol. 2. P. 127–136.

24. ВОЗ. Планирование семьи. Женева. 2007. 509 с.

25. Ruan X., Mueck A.O. Oral contraception for women of middle age // *Maturitas*. 2015. [in print].

26. Stanczyk F.Z., Archer D.F. Gestodene: a review of its pharmacology, potency and tolerability in combined contraceptive preparations // *Contraception*. 2014. Vol. 89 (4). P. 242–252. [PMID: 24485094].

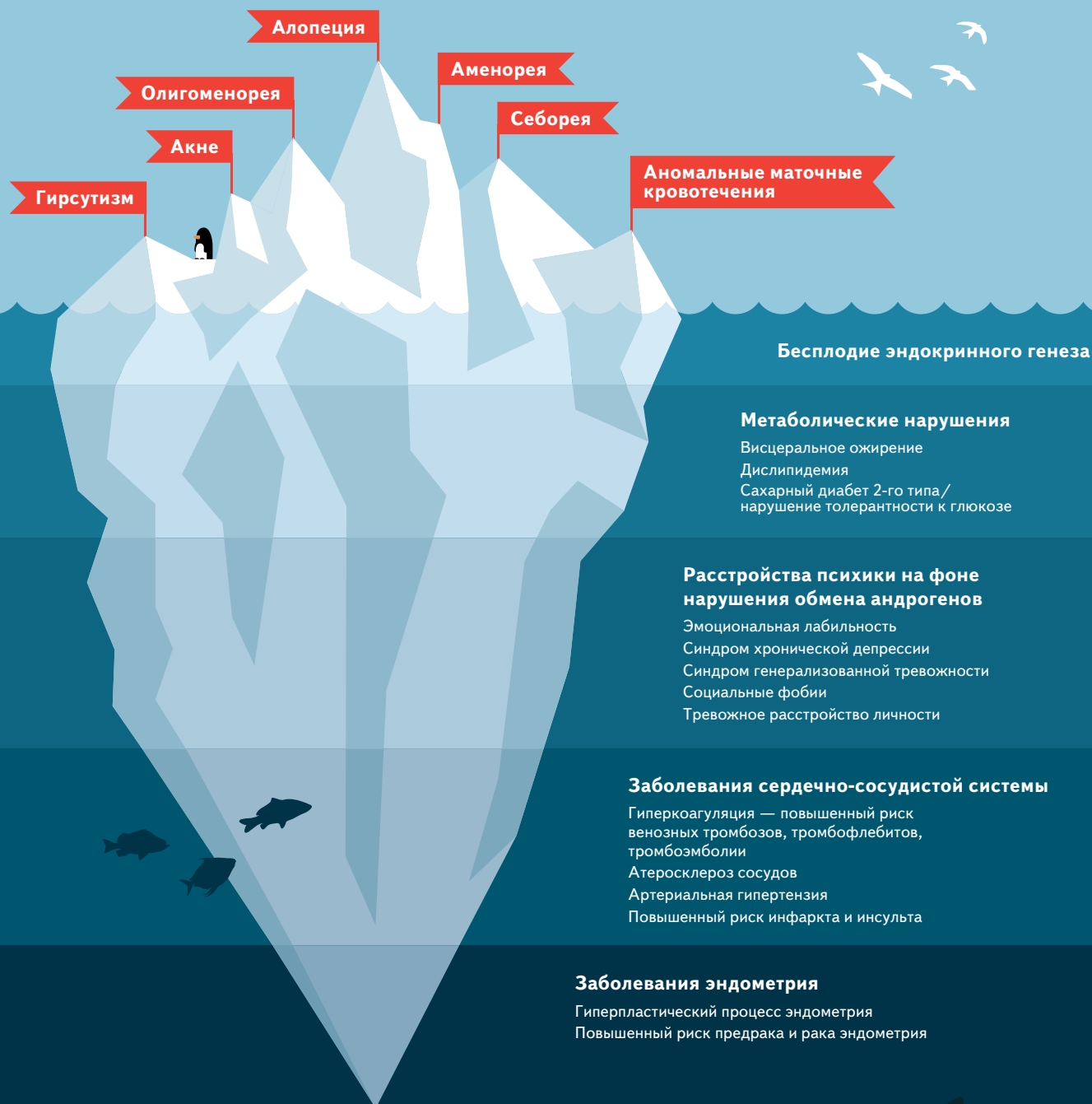
27. Lopez L.M., Grimes D.A., Schulz K.F. et al. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures

- in women // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 6. [PMID: 24960023].
28. Гестаген IV поколения дроспиренон: новое явление в современной гинекологии // Клиническая лекция / Под редакцией В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2011. 20 с.
29. ACOG Guidelines on Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives // *Am. Fam. Physician.* 2010. Vol. 82 (3). P. 288–295.
30. Butarelli M., Bodmer C., Wunder D. et al. Hormonal contraception in the perimenopause // *Ther. Umsch.* 2001. Vol. 58 (9). P. 555–563. [PMID: 11594155].
31. Lochlainn M.N., Kenny R.A. Sexual activity and aging // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013. Vol. 14 (8). P. 565–572. [PMID: 23540950].
32. Nappi R.E., Albani F., Valentino V. et al. Aging and sexuality in women // *Minerva Ginecol.* 2007. Vol. 59 (3). P. 287–298. [PMID: 17576405].
33. Woloski-Wruble A.C., Oliel Y., Leefsa M. et al. Sexual activities, sexual and life satisfaction, and successful aging in women // *J. Sex. Med.* 2010. Vol. 7 (7). P. 2401–2410. [PMID: 20384946].
34. Dabrowska J., Drosdzol A., Skrzypczak V. et al. Physical activity and sexuality in perimenopausal women // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2010. Vol. 15 (6). P. 423–432. [PMID: 21091177].
35. Elavsky S., McAuley E., Moti R.W. Longitudinal examination of the exercise and self-esteem model in middle-aged women // *J. Sport Exerc. Psychol.* 2010. Vol. 32 (6). P. 862–880. [PMID: 21282842].
36. De Lorenzi D.R., Sacilotto B. Factors related to frequency of sexual activity of postmenopausal women // *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2006. Vol. 52 (4). P. 256–260. [PMID: 16967145].
37. Maciel M., Lagana L. Older women's sexual desire problems: biopsychosocial factors impacting them and barriers to their clinical assessment // *Biomed. Res. Int.* 2014. Vol. 61. P. 107–120. [PMID: 24995267].
38. Davis S.R., Jane F. Sex and perimenopause // *Aust. Fam. Physician.* 2011. Vol. 40 (5). P. 274–278. [PMID: 21597543].
39. Trompeter S.E., Bettencourt R., Barrett C.E. Sexual activity and satisfaction in healthy community-dwelling older women // *Am. J. Med.* 2012. Vol. 125 (1). P. 37–43. [PMID: 22195529].
40. McCall-Hosenfeld J.S., Jaramillo S.A. Correlates of sexual satisfaction among sexually active postmenopausal women in the Women's Health Initiative-Observational Study // *J. Gen. Intern. Med.* 2008. Vol. 23 (12). P. 2000–2009.
41. Kennedy R.G., Davies T., Al-Azzawi F. Sexual interest in postmenopausal women is related to 5 α -reductase activity // *Hum. Reprod.* 1997. Vol. 12 (2). P. 209–213. [PMID: 9070697].
42. Hannaford P.C., Iversen L., Macfarlane T.V. et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study // *B.M.J.* 2010. Vol. 340. P. 927–930. [PMID: 20223876].
43. Gomes P.D., Zimmermann J.B., Oliveira L.M. et al. Hormonal contraception: a comparison between patients of the private and public health network // *Scien. Saude. Colet.* 2011. Vol. 16 (5). P. 2453–2460. [PMID: 21655718].
- «Карта «белых пятен»: ориентация на местности» Горбунова Е.А., Аполихина И.А.
1. Гинекология: Учебник / Под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1000 с.
2. Шейка матки, влагалище и вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: Руководство для практикующих врачей / Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Издательство журнала StatusPraesens, 2014. 832 с.
3. Neill S.M., Lewis F.M., Tattall F.M. et al. British Association of dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosis 2010 // *British Journal of Dermatology.* 2010. Vol. 163 (4). P. 672–682. [PMID: 20854400].
4. Nair A.P. Dermatitis associated with menopause // *J. Midlife Health.* 2014. Vol. 5 (4). P. 168–175. [PMID: 25540566].
5. Гинекология: Национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1088 с.
6. Cooper S.M., Ali I., Baldo M. et al. The association of lichen sclerosis and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study // *Arch. Dermatol.* 2008. Vol. 144 (11). P. 1432–1435. [PMID: 19015417].
7. Fistorak S.K., Itin P.H. Diagnosis and treatment of lichen sclerosis: an update // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2013. Vol. 14 (1). P. 27–47. [PMID: 23329078].
8. Aslanian F.M., Marques M.T., Matos H.J. HLA markers in familial lichen sclerosis // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2006. Vol. 4 (10). P. 842–847. [PMID: 17010173].
9. Edmonds E.V., Oyama N., Chan I. et al. Extracellular matrix protein 1 autoantibodies in genital lichen sclerosis // *Br. J. Dermatol.* 2011. Vol. 165 (1). P. 218–219. [PMID: 21428972].
10. Howard A., Dean D., Cooper S. et al. Circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosis of the vulva // *Australas. J. Dermatol.* 2004. Vol. 45 (1). P. 12–15. [PMID: 14861902].
11. Sherman V., McPherson T., Baldo M. The high rate of familial lichen sclerosis suggests a genetic contribution: an observational cohort study // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2010. Vol. 24 (9). P. 1031–1034. [PMID: 20202060].
12. Eisendle K., Grabner T., Kutzner H. et al. Possible role of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection in lichen sclerosis // *Arch. Dermatol.* 2008. Vol. 144. P. 591–598. [PMID: 18490585].
13. Aidé S., Lattario F.R., Almeida G. et al. Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosis // *J. Low Genit. Tract. Dis.* 2010. Vol. 14 (4). P. 319–322. [PMID: 2088159].
14. Реуцкая М.А. Микробиологическое и морфологическое обоснование диагностики и лечения заболеваний вульвы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Пермь, 2012. 26 с.
15. Галиханова Э.Э. Особенности клинического течения и лечения кандидозной инфекции у женщин с дистрофическими заболеваниями вульвы и влагалища: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2012. 24 с.
16. Уколова И.Л. Клиника, диагностика и лечение склеротрофического лишая вульвы у девочек: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006. 24 с.
17. Rimoin L.P., Kwata S.G., Yosipovitch G. Female-specific pruritus from childhood to postmenopause: clinical features, hormonal factors, and treatment considerations // *Dermatol. Ther.* 2013. Vol. 26 (2). P. 157–167. [PMID: 23551372].
18. Бабаева Н.А. Рентгеновская денситометрия и уровень стероидных рецепторов в ткани вульвы при склеротическом лишае: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2003. 24 с.
19. Taylor A.H., Guzal M., Al-Azzawi F. Differential expression of oestrogen receptor isoforms and androgen receptor in the normal vulva and vagina compared with vulvar lichen sclerosis and chronic vaginitis // *Br. J. Dermatol.* 2008. Vol. 158 (2). P. 319–328. [PMID: 18076706].
20. Уилкинсон Э.Дж., Стоун И.К. Заболевания вульвы: Клиническое руководство / Пер с англ. М.: Издательство БИНОМ, 2009. 248 с.
21. Godoy C.A., Teodoro W.R., Velosa A.P. Unusual remodeling of the hyalinization band in vulvar lichen sclerosis by type V collagen and ECM 1 protein // *Clinics (Sao Paulo).* 2015. Vol. 70 (5). P. 356–362. [PMID: 4449483].
22. Murphy R. Lichen sclerosis // *Dermatol. Clin.* 2010. Vol. 28. P. 707–715. [PMID: 20883914].
23. Эгамбердиева Л.Д., Орлов Ю.В. Дистрофические заболевания вульвы: Методические пособия для студентов. Казань, 2009. 17 с.
24. Chi C., Kirtschig G., Baldo M. et al. Topical interventions for genital lichen sclerosis. *Cochrane Skin Group.* Published Online. — URL: <http://online.library.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008240.pub2/abstract;jsessionid=A8FBF7CB3F8A17B2AA63E7F4820871A9.0101>.
25. Kirtschig G., Becker K., Günthert A. et al. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosis // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2015. [Epub ahead of print. PMID: 26202852].
26. Lee A., Bradford J., Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosis: A Prospective Cohort Study of 507 Women // *JAMA Dermatol.* 2015. [Epub ahead of print. PMID: 26070005].
27. Selk A. A Survey of Experts Regarding the Treatment of Adult Vulvar Lichen Sclerosis // *J. Low Genit. Tract. Dis.* 2015. Vol. 19 (3). P. 244–247. [PMID: 25853633].
28. Ganovska A., Kovachev S., Nikolov A. Diagnosis and treatment of lichen sclerosis — review // *Akush Ginekol (Sofia).* 2014. Vol. 53 (4). P. 32–39. [PMID: 25510069].
29. Al-Baghdadi 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].
30. Glaser R.L. et al. Pilot study: absorption and efficacy of multiple hormones delivered in a single cream applied to the mucous membranes of the labia and vagina // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2009. Vol. 66 (2). P. 111–118. [PMID: 18446040].
31. Ioannides D., Lazaridou E., Apalla Z. et al. Acitretin for severe lichen sclerosis of male genitalia: a randomized, placebo controlled study. // *J. Urol.* 2010. Vol. 183 (4). P. 1395. [PMID: 20171665].
32. Крылова Е.Н. Применение сочетанного лазерного излучения в лечении больных предположительно заболеваниями кожи и слизистой оболочки наружных половых органов и промежности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008. 23 с.
33. Perinoa A., Calligaro A., Forlania F., Tiberioa C., Cuccinella G., Svelatova A., Saittas S., Calagna G. Vulvo-vaginal atrophy: A new treatment modality using thermo-ablative fractional CO₂ laser // *Department Matritas.* 2015. №80. P. 296–301.
- «Король пакостей» Хлыбова С.В., Инастова И.Д.
1. Schalsinske K.L. et al. Homocysteine imbalance: a pathological metabolic marker // *Adv. Nutr.* 2012. Vol. 3 (6). P. 755–762. [PMID: 23153279].
2. Brustolin S. et al. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2010. Vol. 43 (1). P. 1–7. [PMID: 19967264].
3. Du Vigneaud V. A Biographical Memoir. Washington: National academy of sciences, 1987. 596 p.
4. Hieronim Jambowski. Homocysteine in Protein Structure / Function and Human Disease. Springer-Verlag: Wien, 2013. 174 p.
5. Lai WK et al. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction // *Ann. Nutr. Metab.* 2015. Vol. 67 (1). [PMID: 26201664].
6. Sengwayo D. et al. Association of homocysteinaemia with hyperglycaemia, dyslipidaemia, hypertension and obesity // *Cardiovasc. J. Afr.* 2013. Vol. 24 (7). P. 265–269. [PMID: 24217303].
7. Арумяня Е.С. и др. Механизмы токсического действия гомоцистеиновой кислоты на нейрональные клетки // *Нейрохимия.* 2010. Т. 27. № 3. С. 251–256.
8. Li Y. et al. Hyperhomocysteinemia promotes insulin resistance by inducing endoplasmic reticulum stress in adipose tissue // *J. Biol. Chem.* 2013. Vol. 288 (14). P. 9583–9592. [PMID: 23417716].
9. Vaya A. et al. Homocysteine levels in morbidly obese patients: its association with waist circumference and insulin resistance // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2012. Vol. 52 (1). P. 49–56. [PMID: 22460264].
10. Lin Y.H. et al. Hyperhomocysteinemia is associated with biochemical hyperandrogenaemia in women with reproductive age // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013. Vol. 171 (2). P. 314–318. [PMID: 24169034].
11. Конохов Е.А. Гомоцистин: роль в развитии и прогрессировании хронической болезни почек // *Нефрология.* 2011. Т. 15. №3. С. 18–25.
12. Kumar S. et al. Acute pyelonephritis with renal vein and inferior vena cava thrombosis in a case of hyperhomocysteinemia // *Int. Urol. Nephrol.* 2009. Vol. 41 (1). P. 185–188. [PMID: 18379893].
13. Paul A.E. et al. Atypical glomerulopathy associated with the c1e inborn error of vitamin B₁₂ metabolism // *Pediatr. Nephrol.* 2013. Vol. 28 (7). P. 1135–1139. [PMID: 23503767].
14. Duan S. et al. Potential association of hyperhomocysteinemia with the progression of IgA nephropathy: a retrospective study // *Chin. Med. J. (Engl).* 2014. Vol. 127 (10). P. 1849–1852. [PMID: 24824243].
15. Vacek T.P. et al. The role of homocysteine in bone remodeling // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013. Vol. 51 (3). P. 579–590. [PMID: 23449525].
16. Zacho J. et al. Hyperhomocysteinemia, methylenetetrahydrofolate reductase c.677C>T polymorphism and risk of cancer: cross-sectional and prospective studies and meta-analyses of 75,000 cases and 93,000 controls // *Int. J. Cancer.* 2011. Vol. 128 (3). P. 644–652. [PMID: 20473868].
17. Miller J.W. et al. Homocysteine, cysteine, and risk of incident colorectal cancer in the Women's Health Initiative observational cohort // *Am. J. Clin. Nutr.* 2013. Vol. 97 (4). P. 827–834. [PMID: 23426034].
18. Naushad S.M. et al. Impact of hyperhomocysteinemia on breast cancer initiation and progression: epigenetic perspective // *Cell. Biochem. Biophys.* 2014. Vol. 68 (2). P. 397–406. [PMID: 23934182].
19. Keshthli A.H. et al. Hyperhomocysteinemia as a potential contributor of colorectal cancer development in inflammatory bowel diseases: a review. // *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21 (4). P. 1081–1090. [PMID: 25632180].
20. Lim Y.J. et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for colorectal adenoma in women // *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2012. Vol. 51 (2). P. 132–135. [PMID: 22962532].
21. Zhang D. et al. Elevated homocysteine level and folate deficiency associated with increased overall risk of carcinogenesis: meta-analysis of 83 case-control studies involving individuals // *PLoS One.* 2015. Vol. 10 (5). [PMID: 25985325].
22. Kalani A. et al. Mitochondrial epigenetics in bone remodeling during hyperhomocysteinemia // *Mol. Cell. Biochem.* 2014. Vol. 395 (1–2). P. 89–98. [PMID: 24939359].
23. Luo X. et al. Homocysteine downregulates gene expression of heme oxygenase-1 in hepatocytes // *Nutr. Metab. (Lond).* 2014. Vol. 11 (1). P. 55. [PMID: 25520741].
24. Zhou S. et al. Notable epigenetic role of hyperhomocysteinemia in atherogenesis // *Lipids Health Dis.* 2014. Vol. 13. P. 134. [PMID: 25142226].
25. Han X.B. et al. Aberrant DNA methylation of the PDGF gene in homocysteine mediated VSMC proliferation and its underlying mechanism // *Mol. Med. Rep.* 2014. Vol. 10 (2). P. 947–954. [PMID: 24841643].
26. Luepker R.V. WHO MONICA project: what have we learned and where to go from here? // *Public Health Reviews.* 2011. Vol. 33. P. 373–396.
27. Евтушенко С.К. и др. Роль гомоцистеина в развитии ишемических инсультов у лиц молодого возраста (обзор литературы и личные наблюдения) // *Международный неврологический журнал.* 2013. № 7 (61). С. 19–30.
28. Скворцов Ю.И. и др. Гомоцистин как фактор риска ИБС [обзор] // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2011. Т. 7. № 3. С. 620–628.
29. Шмелева В.М. и др. Роль гипергомоцистеинемии в развитии тромбозомболических осложнений // *Медицина экстремальных ситуаций.* 2012. № 1 (39). С. 106–117.
30. Puri M. et al. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women // *J. Perinat. Med.* 2013. Vol. 41 (5). P. 549–554. [PMID: 23612630].
31. Govindiah V. et al. Association of parental hyperhomocysteinemia and C677T Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism with recurrent pregnancy loss // *Clin. Biochem.* 2009. Vol. 42 (4–5). P. 380–386. [PMID: 19111530].
32. Деревянчук Е.Г. Эпигенетические, молекулярно-генетические и биохимические критерии нарушения эмбриогенеза человека: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Ставрополь, 2011. 24 с.
33. Bibi S. et al. Hyperhomocysteinemia, vascular related pregnancy complications and the response to vitamin supplementation in pregnant women of Pakistan // *J. Pak. Med. Assoc.* 2010. Vol. 60 (9). P. 741–745. [PMID: 21381582].
34. Steegers-Theunissen R.P. et al. Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation // *Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 104 (2). P. 336–343. [PMID: 15292008].
35. Pandey K. et al. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for IUGR // *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2012. Vol. 62 (4). P. 406–408. [PMID: 23904699].
36. Костыкина Я.М. Профилактика перинатальной патологии и осложнений беременности у женщин с гипергомоцистеинемией: Дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2013. 130 с.
37. van Mil N.H. et al. Teratogenicity and underlying mechanisms of homocysteine in animal models: a review // *Reprod. Toxicol.* 2010. Vol. 30 (4). P. 520–531. [PMID: 20656016].
38. Озолина Л.А. Значение гипергомоцистеинемии и возможности её коррекции в акушерской практике // *Материалы XV Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (14–18 апреля), М., 2008.*
39. Шмелева В.М. и др. Гипергомоцистеинемия — независимый и значимый фактор риска привычного невынашивания беременности в Северо-Западном регионе России // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2011. №3. С. 169–175.
40. World Health Organization. Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status in populations.
41. Total Homocysteine in Plasma: Laboratory Procedure Manual. CDC, 2011. 14 p.
42. Harvey Mudd S. et al. Homocysteine and Its Disulfide Derivatives A Suggested Consensus Terminology // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015. Vol. 20. P. 1704–1706.
43. Homocysteine enzymatic assay. A strong, independent risk factor for cardiovascular disease. Switzerland: Roche Diagnostics International Ltd., 2012. 10 p.
44. Боровикова А.В. Роль генетических факторов в развитии привычного невынашивания // *Вестник СУРГУ. Медицина.* № 4 (18). 2013. С. 19–24.
45. Добрылюков А.С., Липин М.А., Поляков А.В., Фетисова И.Н. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека // *Вестник новых медицинских технологий.* 2006. Т. XIII. №4. С. 71–73.
46. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. Vol. 82 (4). P. 806–812.
47. Czeizel A.E. et al. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities // *Birth. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 2004. Vol. 70 (11). P. 853–861. [PMID: 15523663].
48. Medical Research Council vitamin study group. Prevention of neural tube defects: Results of the medical research council vitamin study // *Lancet.* 1991. Vol. 338. P. 131–137.
49. Wen S.W. et al. Effect of folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia — Folic Acid Clinical Trial (FACT) // *Pregnancy Hypertens.* 2015. Vol. 5 (1). P. 149. [PMID: 2587651].
50. Saccone G. et al. 5-Methyl-tetrahydrofolate in prevention of recurrent pre-eclampsia // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2015. Vol. 17. [Epub ahead of print. PMID: 25777577].
51. Liu X. et al. Folic acid supplementation, dietary folate intake and risk of preterm birth in China // *Eur. J. Nutr.* 2015. [Epub ahead of print. PMID: 26138063].
52. Li X. et al. Individualized supplementation of folic acid according to polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), methionine synthase reductase (MTRR) reduced pregnant complications // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2015. Vol. 79 (2). P. 107–112. [PMID: 25634728].
53. Гурьева В.А., Костыкина Я.М. Течение и исходы беременности у женщин с гипергомоцистеинемией с различным началом фолатной терапии // *Сибирский медицинский журнал.* 2012. Т. 27. №3. С. 87–90.
- «Предохранительный клапан для медикаментозной менопаузы» Татарова Н.А.
1. Adamson G.D. et al. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94 (5). P. 1609–1615.
2. Koninckx P.R. Chronic pelvic pain in gynaecology. — URL: www.obgyn.net/laparoscopy/chronic-pelvic-pain-gynaecology
3. Чернуха Г.Е. Эндометриоз и хроническая тазовая боль: причины и последствия // *Проблемы репродукции.* 2011. №5. С. 83–89.
4. Fagervold B., Jensen M., Hummelshoj L., Moen M.H. Life after a diagnosis with endometriosis — a 15 years follow-up study // *Acta. Obstet. Gy-*

- nesol. Scand. 2009. Vol. 88. P. 914–919. [PMID: 19568961].
5. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: Клинические рекомендации. М., 2013.
 6. Johnson N.P., Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis // Hum. Reprod. 2013. Vol. 28 (6). P. 1552–1568.
 7. Колбасова Е.А., Киселева Н.И., Арестова И.М. Сравнительная клинко-гормональная характеристика состояния здоровья и качества жизни женщин с хирургической и естественной менопаузой // Вестник ВГМУ. 2014. Vol. 13 (2). С. 78–86.
 8. Кузнецова И.В. Эндометриоз и тазовая боль // Эффективная фармакотерапия. 2014. №35.
 9. Olive D.L. Gonadotropin-releasing hormone agonists for endometriosis. // New Eng. J. Med. 2008. Vol. 359. №11. P. 1136–1142.
 10. Khan K.N., Kitajima M., Hiraki K. et al. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25 (3). P. 642–653.
 11. Андреева Е.Н., Яроцкая Е.Л., Адамян Л.В. Клинический профиль российских пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз», получающих лечение агонистом гонадотропного релизинг-гормона. Результаты российского открытого многоцентрового наблюдательного исследования // Проблемы репродукции. 2011. №2. С. 50–62.
 12. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2013. С. 65.
 13. Геворкян М.А., Манухина Е.И., Прохорова М.В., Каракаш Н.Р. Супрессивная терапия в лечении пациенток с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом // Эффективная фармакотерапия. 2013. №55. С. 38–42.
 14. Khan K.N., Kitajima M., Hiraki K. et al. Cell proliferation effect of GnRH agonist on pathological lesions of women with endometriosis, adenomyosis and uterine myoma // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25 (11). P. 2878–2890.
 15. Татарова Н.А. Коррекция эстрогендефицитных состояний у женщин с эндометриозом на фоне терапии аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона // Гинекология. 2015. №6. С. 10–13.
 16. Zou S., Long Q., Zhang S. et al. Oral continuous combined 0.5 mg estradiol valerate and 5 mg dydrogesterone as daily add-back therapy during post-operative GnRH agonist treatment for endometriosis in Chinese women // Int. J. Clin. Exp. Med. 2013. Vol. 6 (1). P. 67–73.
 17. Warren P.M., Shu A.R., Dominguez J.E. Menopausal and Hormone Replacement // Eds. L.J. De Groot, P. Beck-Peccoz, G. Chrousos et al. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279050/>.
 18. Morrow P.K.H., Mattair D.N., Hortobagay G.N. Hot Flashes: A Review of Pathophysiology and Treatment Modalities. // Oncologist. 2011. Vol. 16. №11. P. 1658–1664.
 19. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Возможности применения клималанина при вазомоторных пароксизмах у женщин в климактерическом периоде // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. №3. С. 92–97.
 20. Patisaul H.B., Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens // Front Neuroendocrinol. 2010. Vol. 31 (4). P. 400–419.
 21. Kundu S. et al. Supporting and Inhibiting Factors When Coping with Endometriosis From the Patients' Perspective // Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2015. Vol. 75 (5). P. 462–469. [PMC. Web. 11 Aug. 2015].
 22. Artoli G.G., Gualano B., Smith A. et al. Role of beta-alanine supplementation on muscle carnosine and exercise performance // Med. Sci. Sports. Exerc. 2010. Vol. 42. P. 1162–1173.
 23. Baguet A., Korpo K., Pottier A., Derave W. Beta-alanine supplementation reduces acidosis but not oxygen uptake responses during high-intensity cycling exercise // Eur. J. Appl. Physiol. 2010. Vol. 108. P. 495–503.
 24. Bellinger P.M., Howe S.T., Shing C.M., Fell J.W. Effect of combined β -alanine and sodium bicarbonate supplementation on cycling performance // Med. Sci. Sports. Exerc. 2012. Vol. 44 (8). P. 1545–1551. [PMID: 2233016].
 25. Hobson R.M. et al. Effects of β -Alanine Supplementation on Exercise Performance: A Meta-Analysis // Amino Acids. 2012. Vol. 43 (10). P. 25–37. [PMC. Web. 9 Aug. 2015].
 26. Stellingwerff T., Decombaz J., Harris R.C., Boesch C. Optimizing human in vivo dosing and delivery of β -alanine supplements for muscle carnosine synthesis // Amino Acids. 2012. Vol. 43 (1). P. 57–65. [PMID: 22358258].
 27. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Патфизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливов) в период менопаузы у женщин и механизмы воздействия бета-аланина. Новая клинко-фармакологическая концепция // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. 2011. №1. С. 42–47.
 28. Юренева С.В., Моисев С.В. Негормональные методы лечения вазомоторных симптомов менопаузы с позиции медицины, основанной на доказательствах // Клиническая фармакология и терапия. 2010. №19 (2). С. 69–74.
 29. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. «Быстрый эффект» клималанина (бета-аланина) при приливах: сравнительное исследование взаимодействий бета-аланина, таурина и глицина // Гинекология. 2012. Т. 14. №2. С. 32–37.
 30. Pinkerton J., Stovall D., Kightlinger R. Advances in the treatment of menopausal symptoms // Women's Health. 2009. Vol. 5 (4). P. 361–384.
 31. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Возможности применения клималанина при вазомоторных пароксизмах у женщин в климактерическом периоде // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. №3. С. 92–97.
 32. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Альтернативные и дополнительные методы терапии в климатерии у женщин с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов // Проблемы репродукции. 2013. №1. С. 77–80.
 33. Евтушенко И.Д., Петров И.А., Петрова М.С. и др. Применение бета-аланина для терапии дефицита эстрогенов при хирургической менопаузе // Акушерство и гинекология. 2014. №4. С. 27–32.
 34. Тебелев Б.Г. Трансмиссеры при синдроме менопаузы у женщин и варианты альтернативной терапии // Bulletin of Medical Internet Conferences. 2012. №2 (12). С. 986–987.
 35. Бета-аланин (Beta-Alanine): Инструкция, применение и формула. — http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3686.htm.
 36. Толстов С.Н., Мычка В.Б. Метаболическая (цитопротективная) терапия менопаузальных расстройств // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. №10 (3). С. 72–75.
 37. Pinkerton J.V., Stovall D.W., Kightlinger R.S. Advances in the treatment of menopausal symptoms // Women's Health. 2009. Vol. 5. №4. P. 361–384.
 38. Andrikoula M., Prelevic G. Menopausal hot flashes revisited // Climacteric. 2009. Vol. 12 (1). P. 3–15.
 39. Umland E.M. Treatment Strategies for Reducing the Burden of Menopause-Associated Vasomotor Symptoms // Suppl. J. Managed Care Pharmacy. JMCPh. 2008. Vol. 14. №3. P. 14–19.
 40. Hay D.L., Poyner D.R. Calcitonin gene-related peptide, adrenomedullin and flushing // Maturitas. 2009. Vol. 64. P. 104–108.
 41. Eduardo E. Benarroch. Sensory neuropeptide with multiple neurologic implications // Neurology. 2011. Vol. 77. №3. P. 281–287.
 42. Walker C.S., Hay D.L. CGRP in the trigeminovascular system: a role for CGRP, adrenomedullin and amylin receptors? // Br. J. Pharmacol. 2013. Dec. Vol. 170 (7). P. 1293–1307.
 43. Hay D.L., Poyner D.R. Calcitonin generated peptide, adrenomedullin and flushing // Maturitas. 2009. Vol. 64. P. 104–108.
 44. Юргель И.С., Лиманова О.А., Силин Т.Б. и др. Сравнительное перекрестное фармакокинетическое исследование препарата Клималанин // Гинекология: Журнал для практикующих врачей. 2013. Т. 15. №2. С. 37–41.
- «Проклятие Штейна–Левенталя»
Шестакова И.Г., Бриль Ю.А.
1. Лесной С.К. Частичная резекция яичников при олигоменорее и аменорее // Акуш. и гинекол. 1928. №2. С. 184–191.
 2. Polycystic Ovary Syndrome. Novel Insights into Causes and Therapy // Eds. D. Macut, M. Pfeifer, B.O. Yildiz, E. Diamanti-Kandarakis // Front Horm. Res. (Basel, Karger). 2013. Vol. 40. P. 1–21.
 3. Samad F., Ruth W. Inflammation, obesity, and thrombosis // Blood. 2013. Vol. 122 (20). P. 3415–3422.
 4. Mukherjee S., Maitra A. Molecular and genetic factors contributing to insulin resistance in polycystic ovary syndrome // Indian J. Med. Res. 2010. Vol. 131. P. 743–760.
 5. Barbieri R.L. et al. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986. Vol. 62 (5). P. 904–910.
 6. Paschou S.A., Ioannidis D., Vassiliadou E. et al. Birth Weight and Polycystic Ovary Syndrome in Adult Life: Is There a Causal Link? // PLoS One. 2015. Vol. 10 (3). P. e0122050. [PMID: 4366082].
 7. Vink J.M. et al. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91 (6). P. 2100–2104.
 8. Duleba A.J. Is PCOS an inflammatory process? // Fertil. Steril. 2012. Jan. Vol. 97 (1). P. 7–12. [PMID: 22192135].
 9. Wildman R.P., Kaplan R., Manson J.E. et al. Body size phenotypes and inflammation in the Women's Health Initiative Observational Study // Obesity (Silver Spring). 2011. Vol. 19 (7). P. 1482–91. [PMID: 21233809].
 10. Joham A.E., Teede H.J., Ranasingha S. et al. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study // J. Women's Health (Larchmt). 2015. Vol. 24 (4). P. 299–307. [PMID: 25654626].
 11. Burt Solorzano C.M., Beller J.P., Abshire M.Y. et al. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome // Steroids. 2012. Vol. 77 (4). P. 332–337. [PMID: 22175993].
 12. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98 (12). P. 4565–4592.
 13. Dinka P.B. et al. Polycystic Ovary Syndrome: Important Underrecognised Cardiometabolic Risk Factor in Reproductive-Age Women // Int. J. Endocrinol. 2015. [PMID: 4466395].
 14. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении // РЖГГК. 2010. Т. 20. №1. С. 4–13.
 15. Bellanger S., Battista M.C., Fink G.D., Baillargeon J.P. Saturated fatty acid exposure induces androgen overproduction in bovine adrenal cells // Steroids. 2012. Vol. 77 (4). P. 347–353.
 16. Carreau A.M., Baillargeon J.P. PCOS in adolescence and type 2 diabetes // Curr. Diab. Rep. 2015. Vol. 15 (1). P. 564.
 17. Leiviska J., Sundvall J., Jauhiainen M., Laatikainen T. Apolipoprotein A-I and B in laboratory diagnostics of dyslipidemia — what benefits do we gain compared with cholesterol measurements? // Duodecim. 2014. Vol. 30. P. 22–23.
 18. Ng D.S. Diabetic dyslipidemia: from evolving pathophysiological insight to emerging therapeutic targets. Review // Can. J. Diabetes. 2013. Vol. 37 (5). P. 319–326.
 19. Bird S.T., Hartzema A.G., Brophy J.M. et al. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis // CMAJ. 2013. Vol. 185 (2). P. 115–120.
 20. Dokras A. Mood and anxiety disorders in women with PCOS // Steroids. 2012. Vol. 77 (4). P. 338–341.
 21. Dokras A., Clifton S., Futterweit W., Wild R. Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis // Fertil. Steril. 2012. Vol. 97. P. 225–230.
 22. Benson S., Hahn S., Tan S. et al. Prevalence and implications of anxiety in polycystic ovary syndrome: results of an Internet-based survey in Germany // Hum. Reprod. 2009. Vol. 24. P. 1446–1451.
 23. Sahingöz M., Uguz F., Gezginc K., Korucu D.G. Axis I and Axis II diagnoses in women with PCOS // Gen. Hosp. Psychiatry. 2013. Vol. 35. P. 508–511.
 24. Azziz R., Carmina E., Dewailly D. et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report // Fertil. Steril. 2009. Vol. 91 (2). P. 456–488.
 25. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98 (12). P. 4565–4592.
 26. Azziz R., Carmina E., Dewailly D. et al. Task Force on the phenotype of the polycystic ovary syndrome of the androgen excess and PCOS society. The androgen excess and PCOS society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report // Fertil. Steril. 2009. Vol. 91. P. 456–488.
 27. Рыкова О.В. Синдром поликистозных яичников — диагноз исключения и междисциплинарная проблема // Кайтень. 2014. №8 (333). С. 60.
 28. Long-term Consequences of Polycystic Ovary Syndrome // Green-top Guideline №33. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2014. 15 p.
 29. Wehr E., Pilz S., Schweighofer N. et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome // Eur. J. Endocrinol. 2009. Vol. 161 (4). P. 575–582.
 30. Гродницкая Е.Э., Курцев М.А. Гирсутизм: патогенез, клиника, диагностика, лечение // Акушерство и гинекология. 2012. №4 (10). С. 87–90.
 31. Martin K.A., Chang R.J., Ehrmann D.A. et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93 (4). P. 1105–1120.
 32. Bargaroti A., Diamanti-Kandarakis E. The effects of old, new and emerging medicines on metabolic aberrations in PCOS // Ther. Adv. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 3 (1). P. 27–47.
 33. Karakurt F., Sahin I., Guler S. et al. Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus ethinylestradiol/cyproterone acetate in the treatment of hirsutism: a randomised controlled study // Adv. Ther. 2008. Vol. 25 (4). P. 321–328.
 34. Nader S., Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis // Hum. Reprod. 2007. Vol. 22 (2). P. 317–322.
 35. Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks // Ther. Adv. Drug. Saf. 2014. Vol. 5 (5). P. 201–213.
 36. Gomez V.M., Navarra A.R., Lamarca M. et al. Ethinylestradiol/Chlormadinone acetate for use in dermatological disorders // Am. J. Clin. Dermatol. 2011. Vol. 12 (1). P. 13–19. [PMID: 21895045].
 37. Balen A., Franks S., Homburg R., Kehoe S. Current management of polycystic ovary syndrome // RCOG Press. 2010. Vol. 227. P. 70.
 38. Schramm G.A., Schrah G. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterfering trials in adult and adolescent women // Contraception. 2011. Vol. 84 (4). P. 390–401.
 39. Arowojolu A.O., Gallo M.F., Lopez L.M. et al. Se evidence-based child health: a Cochrane Review // J. Evid. Based Child Health. 2011. Vol. 6. P. 1340–1433.
 40. Зильберберг Н.В., Толстая А.И. Оценка эффективности и безопасности препарата Белара в комплексной терапии больных акне // Фарма-тека. 2015. №1 (15). С. 28–32.
 41. 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.
 42. Uras R., Orru M., Pani F. et al. Endocrinological, metabolic and clinical features of treatment with oral contraceptive formulation containing ethinylestradiol plus chlormadinone acetate in nonobese women with polycystic ovary syndrome // Contraception. 2010. Vol. 82 (2). P. 131–138. [PMID: 20654753].
 43. Huber J.C., Heskamp M.S., Schramm G.A.K. Effect of an oral contraceptive with chlormadinone acetate on depressive mood: analysis of data from four observational studies // Clin. Drug Investig. 2008. Vol. 28 (12). P. 783–791.
 44. Pluchino N. et al. Selective effect of chlormadinone acetate on brain allopregnanolone and opioids content // Contraception. 2009. Vol. 80. №1. P. 53–62.
 45. Gomes V.A. et al. Oral contraceptive containing chlormadinone acetate and ethinylestradiol reduces plasma concentrations of matrix metalloproteinase 2 in women with polycystic ovary syndrome // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2012. Vol. 111 (3). P. 211–216.
- Заняко С.Н., Петухов В.С.
1. Meeting to develop a global consensus on pre-conception care to reduce maternal and childhood mortality and morbidity. Geneva: WHO. 2013. P. 67. — URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78067/1/9789241505000_eng.pdf.
 2. Питание матерей и детей грудного и раннего возраста Доклад Секретариата ВОЗ. Исполнительный комитет. Сто тридцать четвертая сессия EB134/15. Пункт 7.3 предварительной повестки дня. 20 декабря 2012 г. С. 14. — URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/EB134_15_ru.pdf.
 3. Федеральная служба государственной статистики. 2014. — URL: <http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat/main/rosstat.ru/statistics/population/healthcare>.
 4. Жарко В.И., Часнойт Р.А., Шилова С.Д. Здоровье женщины — здоровье нации // Рецет. Новая стратегия в диагностике и лечении репродуктивных нарушений. №20. 2008. С. 19–35.
 5. Здоровье населения Республики Беларусь. Статистический сборник 2011 г. / Ред. кол. Е.И. Кухаревич и др. Минск: Национальный статистический комитет Республики Беларусь. 2011. 257 с.
 6. Цуркан С.В., Шаховская И.Н. Региональные аспекты профилактики и лечения анемии у беременных // Практическая медицина. 2011. №3. С. 42–44.
 7. Суханова Л.П. Статистика служб родовспоможения в России и регионах Центрального федерального округа. М.: ФГУ ЦНИИОИЗ Минздрава-союзства РФ, 2011. 7 с.
 8. Benoit B. et al. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia. Geneva: WHO Press. 2008. 41 p.
 9. PNNS Health Indicators. CDC, 2011. — URL: http://www.cdc.gov/pednss/what_is/pnss_health_indicators.htm.
 10. Dai A.L., Demiryurek S., Aksoy S.N. et al. Maternal Iron Deficiency Anaemia as a Risk Factor for the Development of Retinopathy of Prematurity // Pediatr. Neurol. 2015. Vol. 53 (2). P. 146–150. [PMID: 26096619].
 11. Black R.E. et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences // Lancet. 2008. Vol. 371. P. 243–260.
 12. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Медиатор StatusPraesens, 2011. 688 с.
 13. Деревцов В.В. Состояние здоровья и адаптационно-резервные возможности в неонатальном периоде новорожденных детей матерей с анемиями // Фундаментальные исследования. 2010. №8. С. 10–21.
 14. Жилакова О.В. Влияние анемии на маточно-плацентарный комплекс // Сибирский медицинский журнал. 2010. Т. 25. №4–2. С. 96–98.
 15. Лакотко Н.Н. Дефицит железа у беременных женщин: лечебно-диагностические аспекты, лактация, качество жизни: Дисс. ... канд. мед. наук. Минск, 2008. 146 л.
 16. Ордоникидзе Н.В. Анемия — акушерские и перинатальные аспекты // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12. №1. С. 12–16.
 17. Петрова Е.В. Оптимизация тактики ведения беременности, осложненной анемией и пилеонефритом: Дисс. ... канд. мед. наук. Минск, 2007. 152 с.
 18. Тихомиров А.Л. Железодефицитные состояния в акушерстве и гинекологии. Грани проблемы. Современное лечение // РМЖ. Мать и дитя. Акушерство и гинекология. 2011. Т. 19. №1. С. 24–34.
 19. Xu K., Zhang C.M., Huang L.H. et al. Risk factors for iron deficiency anaemia in infants aged 6 to 12 months and its effects on neuropsychological development // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2015. Vol. 17 (8). P. 830–836. [PMID: 26287348].

20. Drukker L., Hants Y., Farkash R. et al. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for Cesarean section and adverse maternal and neonatal outcomes // *Transfusion*. 2015. [Epub ahead of print. PMID: 26246160].
21. Progress in nutrition: sixth report on the world nutrition situation. In: Sixty-Fifth World Health Assembly, Geneva: United Nations Standing Committee on Nutrition Secretariat, 2010. P. 55–68.
22. Reveiz L. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy (Review) // *The Cochrane Library*. 2007. Iss. 4. 109 p.
23. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors // Eds. M. Ezzati et al. Geneva: WHO, 2004. 2234 p.
24. Khan K.S. et al. WHO: Analysis of Causes of Maternal Death: A systematic review // *Lancet*. 2006. Vol. 367. №9516. P. 1066–1074.
25. Кадиров М. В. Морфогенез и патология плаценты: ранний и поздний формы гестоза, анемии беременных (иммуногистохимическое и морфометрическое исследование): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.: НИИ морфологии человека РАМН, 1999. 41. с.
26. Радзинский В.Е. и др. Плацентарное ложе матери при анемии // *Вест. Рос. ассоц. акушер-гинекологов*. 2000. №3. С. 18–22.
27. Семёнова М.В. и др. Состояние плаценты при железодефицитной анемии у беременных // *Морфологические ведомости*. 2007. Т. 1. №1–2. С. 218–219.
28. Швецова М.В. Дискуссионные вопросы применения препаратов железа при анемии беременных // *Казанский медицинский журнал*. 2008. Т. 89. № 6. С. 821–826.
29. Beaton G.H. Iron needs during pregnancy: do we need to rethink our targets? // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. №72. P. 265–271.
30. Mahomed K. Iron supplementation in pregnancy (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*. 2004. Iss. 4.
31. Zhang Q. et al. The impact of maternal anemia on perinatal mortality: a population-based, prospective cohort study in China // *Annals of Epidemiology*. 2009. Vol. 19 (11). P. 793–799.
32. Barbin B.J. An Analysis of Anemia and Pregnancy-Related Maternal Mortality // *J. Nutr.* 2001. №131. P. 604–615.
33. Арутюнян А.В. и др. Роль кислорода и его метаболитов в развитии плаценты // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2008. Т. LVII. № 4. С. 115–121.
34. Burton G.J. Oxygen, early embryonic metabolism and free radical-mediated embryopathies // *Reprod. Biomed. Online*. 2003. Vol. 6. P. 84–96.
35. Kadyrov M. et al. Increased fetoplacental angiogenesis during first trimester in anaemic women // *Lancet*. 1998. №352. P. 1747–1749.
36. Jauniaux E. The human first trimester gestational sac limits rather than facilitates oxygen transfer to the foetus: a review // *Placenta*. 2003. №24. P. 86–93.
37. Domenico I.D. Serum ferritin regulates blood vessel formation: A role beyond iron storage // *PNAS*. 2009. Vol. 106 (6). P. 1683–1684.
38. Hunt J.R., Zito C.A., Johnson L.K. Body iron excretion by healthy men and women // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. June. Vol. 89 (6). P. 1792–1798.
39. Gabbe S.G., Niebyl J.R., Galanet H.L. et al. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. 6th Edition. Copyright, 2012. 1312 p.
40. Baykan A., Yalcin S.S., Yurdakök K. Does maternal iron supplementation during the lactation period affect iron status of exclusively breast-fed infants? // *Turk. J. Pediatr.* 2006. Vol. 48. P. 301–307.
41. Fritham S.J.B., Carlson E.S., Georgieff M.K. The Role of Iron in Learning and Memory // *Adv. Nutr.* 2011. Mar. Vol. 2. P. 112–121.
42. Iron Physiology and Pathophysiology in Humans // Eds. G.J. Anderson, G.D. McLaren. 2012.
43. «Успеть... похудеть» Савельева И.В., Баринцов С.В. 1. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation // *Diabet. Med.* 1998. Vol. 15. P. 539–553.
2. Janczura M. et al. The Relationship of Metabolic Syndrome with Stress, Coronary Heart Disease and Pulmonary Function - An Occupational Cohort-Based Study // *PLoS One*. 2015. Vol. 10 (8). PMID: 26274823.
3. Nsiah K. et al. Prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients // *Int. J. Appl. Basic. Med. Res.* 2015. Vol. 5 (2). P. 133–138. PMID: 26097823.
4. Sinclair A.J., Matharu M. Migraine, cerebrovascular disease and the metabolic syndrome // *Ann. Indian. Acad. Neurol.* 2012. Vol. 15. P. 72–77. PMID: 23024568.
5. БОЗ. Информационный бюллетень №311. 2015. — URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>.
6. Суполова Л.А. и др. Распространенность ожирения, патологической прибавки веса и метаболического синдрома у женщин Крайнего Севера в период гестации // *Ожирение и метаболизм*. 2011. С. 33–37.
7. Саркисова А.В. Течение беременности и родов у женщин с метаболическим синдромом: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004. 81 с.
8. Varounis C. et al. Depressive symptomatology in patients with metabolic syndrome: A cross-sectional study of stable coronary artery disease patients // *Eur. J. Intern. Med.* 2015. PMID: 26277354.
9. Almeida-Valdes P. et al. Common features of the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease // *Rev. Recent. Clin. Trials*. 2014. Vol. 9 (3). P. 148–158. PMID: 25514910.
10. Yogi-Morren D. et al. Duration of type 2 diabetes and very low density lipoprotein levels are associated with cognitive dysfunction in metabolic syndrome // *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.* 2014. PMID: 25057411.
11. Onyewenyi I.C. et al. Basal ganglia morphology links the metabolic syndrome and depressive symptoms // *Physiol. Behav.* 2014. Vol. 123. P. 214–222. PMID: 24096008.
12. Chauvet-Gelinier J.C. et al. Bipolar disorders and somatic comorbidities: a focus on metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular disease // *Encephale*. 2012. Vol. 38. P. 167–172. PMID: 23395232.
13. Panza F. et al. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and dementia // *Curr. Alzheimer. Res.* 2011. Vol. 8 (5). P. 492–509. PMID: 21605050.
14. Токарева З.Н. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой популяции города Чебоксары: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М., 2010. 24 с.
15. Kaplan N.M. The Deadly Quartet // *Arch. int. med.* 1989. Vol. 149. P. 1514–1520. PMID: 2662932.
16. Liu L. et al. Associations of prepregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcomes in nulliparous women delivering single live babies // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. PMID: 26242798.
17. Международная федерация диабета (IDF): консенсус по критериям метаболического синдрома // *Ожирение и метаболизм*. 2005. №3. С. 47–49.
18. Белоцерковцева Л.Д. и др. Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение. М.: Академия естествознания. 2010. — URL: <http://www.rae.ru/monographs/34>.
19. Чубченко Е.А. и др. Значение лептина в формировании метаболического синдрома // *Проблемы женского здоровья*. 2010. Т. 5. №1. С. 46–50.
20. Mierzynski R. et al. Anticoagulant therapy in pregnant patients with metabolic syndrome: a review // *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2014. Vol. 15 (1). P. 47–63. PMID: 24720594.
21. Yang S. et al. Parental Body Mass Index, Gestational Weight Gain, and Risk of Macrosomia: a Population-Based Case-Control Study in China // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2015. Vol. 29 (5). P. 462–471. PMID: 26228295.
22. Guo L. et al. Gestational Weight Gain and Overweight in Children Aged 3–6 Years // *J. Epidemiol.* 2015. Vol. 25 (8). P. 536–543. PMID: 26119288.
23. Нетребенко О.К. Младенческие истоки ожирения // *Лечение и профилактика*. 2011. № 1. С. 42–49.
24. Mahizir D. et al. Maternal obesity in females born small: Pregnancy complications and offspring disease risk // *Mol. Nutr. Food Res.* 2015. Vol. 14. PMID: 26173914.
25. Tan H.C. et al. Mother's pre-pregnancy BMI is an important determinant of adverse cardiometabolic risk in childhood // *Pediatr. Diabetes*. 2015. Vol. 16 (6). P. 419–426. PMID: 25800542.
26. Gaillard R. et al. Childhood cardiometabolic outcomes of maternal obesity during pregnancy: the Generation R Study // *Hypertension*. 2014. Vol. 63 (4). P. 683–691. PMID: 24379180.
27. Cameron C.M. et al. Maternal pregravid body mass index and child hospital admissions in the first 5 years of life: results from an Australian birth cohort // *Int. J. Obes. (Lond)*. 2014. Vol. 38 (10). P. 1268–1274. PMID: 25059115.
28. Федеральная служба государственной статистики, 2015. — URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/.
29. «Этюд в багряных тонах» Князев С.А., Рыжова Т.Е. 1. Повивальное искусство: Руководство для крестьянских учениц Родовспомогательного заведения при Имп. С.-Петербург. воспитат. дома // Сост. И. Генпепер. СПб., 1862.
2. Фритт Г. Основы патологии и терапии роженцев / Пер. с нем. д-ра П.М. Ольхина. СПб., 1885.
3. Downe S., Gyte G.M., Dahlen H.G., Singata M. Routine vaginal examinations for assessing progress of labour to improve outcomes for women and babies at term // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 15. Art. No. CD010088. PMID: 23857468.
4. Chalmers I., Enkin M., Keirse M.J.N.C. Effective Care in Pregnancy and Childbirth // Oxford: Oxford University Press, 1989. 457 p.
5. Phelps J.Y., Higby K., Smyth M.H., Ward J.A., Arredondo F., Mayer A.R. Accuracy and intraobserver variability of simulated cervical dilatation measurements // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 173 (3). Pt. 1. P. 942–945.
6. Buchmann E.J., Libhaber E. Accuracy of cervical assessment in the active phase of labour // *BJOG*. 2007. Vol. 114 (7). P. 833–837.
7. Huhn K.A., Brost B. Accuracy of simulated cervical dilatation and effacement measurements among practitioners // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 191. P. 1797–1799.
8. Shetty J. et al. Fetal Head Position during the First Stage of Labor: Comparison between Vaginal Examination and Transabdominal Ultrasound // *ISRN Obstetrics and Gynecology*. 2014. Art. No. 314617. 5 p.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guideline 55 Intrapartum care. 2007. Available from. — URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG55/Guidance/pdf/English>.
10. McKay S., Roberts J. Obstetrics by ear. Maternal and caregiver perceptions of the meaning of maternal sounds during second stage labor // *J. Nurse Midwifery*. 1990. Vol. 35 (5). P. 266–273.
11. Hobbs L. Assessing cervical dilatation without VES. Watching the purple line // *Pract. Midwife*. 1998. Vol. 1 (11). P. 34–35.
12. Baker A., Kenner A.N. Communication of Pain: Vocalization as an Indicator of the Stage of Labour // *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1993. Vol. 33 (4). P. 384–385.
13. Kordi M., Irani F., Tara H., Esmaily H. The Diagnostic Accuracy of Purple Line in Prediction of Labor Progress in Omlanin Hospital // *Iran. Red. Crescent. Med. J.* 2014. Vol. 16 (11). P. e16183. PMID: 25763210.
14. Byrne D.L., Edmonds D.K. Clinical method for evaluating progress in first stage of labour // *Lancet*. 1990. Vol. 335 (8681). P. 122.
15. Shepherd A. The purple line as a measure of labour progress: a longitudinal study // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010. Vol. 10. P. 54. PMID: PMC2594951.
16. Chalmers B., Muggah H., Samarskaya M.F., Tkatchenko E. Women's experiences of birth in St. Petersburg, Russian Federation, following a maternal and child health intervention program // *Birth*. 1998. Vol. 25. P. 107–116.
17. «Острая жировая дистрофия печени у беременных» Куликов А.В., Шифман Е.М. 1. Анализ причин материнской смертности: Руководство для врачей / Под ред. проф. А.П. Милованова. М.: МДВ, 2008.
2. Причины и резервы снижения материнской смертности на современном этапе: Руководство для врачей. Изд. 2-е, доп. / Под ред. А.П. Милованова, И.О. Буштыревой. М.: МДВ, 201. 336 с., илл.
3. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. Петрозаводск: ИнтелТек, 2002. 429 с.
4. Куликов А.В., Шифман Е.М., Беломястов С.Р., Левит А.И. Неотложная помощь при преэклампсии и её осложнениях (эклампсия, HELLP-синдром): Клинические рекомендации / утверждены Президиумом ФАР 15.09.13 г. (Красноярск); профильная комиссия МЗ по специальности «Анестезиология и реаниматология» 15.11.13 одобрила для представления в МЗ РФ // *Интенсивная терапия*. 2013. №4. С. 4–13.
5. Anesthesiology. 2nd ed. / Eds. D.E. Longnecker et al. The McGraw-Hill Companies Inc, 2012. 1748 p.
6. Ch'ng C.L., Morgan M., Hainsworth I. et al. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales // *Gut*. 2002. Vol. 51. P. 876–880.
7. Chestnut's Obstetric anesthesia: principles and practice 5th ed. / D.H. Chestnut et al. Elsevier Science, 2014. 1304 p.
8. Critical Care Obstetrics. 5th ed. / Ed. B.G. Saade, M. Foley, J. Phelan et al. Blackwell Publishing Ltd, 2010. 750 p.
9. De Oliveira C.V., Moreira A., Baima J.P. et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with severe acute pancreatitis: A case report // *World J. Hepatol.* 2014. Vol. 27. Vol. 6 (7). P. 527–531.
10. De Lemos A.S., Foureau D.M., Jacobs C. et al. Drug-induced liver injury with autoimmune features // *Semin. Liver Dis.* 2014. May. Vol. 34 (2). P. 194–204.
11. Day M., Kumar R., Narula G.K. et al. Acute fatty liver of pregnancy // *Med. J. Armed. Forces India*. 2014. Oct. Vol. 70 (4). P. 392–393.
12. Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy. A Guide to Management / Eds. H. Cohen, P. O'Brien. Springer, 2012. 252 p.
13. Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy / Eds. H. Cohen, P. O'Brien. Springer, 2012. 252 p.
14. Douah A., Atbi F. Acute fatty liver of pregnancy // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2014. Dec. Vol. 33 (12). P. 705–706.
15. Dourim M., Elombila M., Oudghiri N. et al. Ruptured subcapsular hematoma of the liver complicating acute fatty liver of pregnancy // *Pan. Afr. Med. J.* 2014. Sep. Vol. 19. P. 38.
16. Ellington S.R., Flowers L., Legardy-Williams J.K. et al. Recent trends in hepatic diseases during pregnancy in the United States, 2002–2010 // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014. Oct. 30.
17. Emergency medicine: clinical essentials. 2nd ed. / Ed. J.G. Adams; ass. ed. E.D. Barton et al. Saunders, Elsevier Inc, 2013. 1859 p.
18. Guettrot-Imbert G., Plessier A., Hillaire S. et al. Liver diseases and pregnancy // *Rev. Med. Interne*. 2015. Mar. Vol. 36 (3). P. 211–218.
19. Hay J.E. Liver disease in pregnancy // *Hepatology*. 2008. Mar. Vol. 47 (3). P. 1067–1076.
20. Hepburn I.S., Schade R.R. Pregnancy-associated liver disorders // *Dig. Dis. Sci.* 2008. Sep. Vol. 53 (9). P. 2334–2358.
21. High risk pregnancy. Management options. 4th ed. / Eds. D.K. James, P.J. Steer et al. Mosby Elsevier Inc, 2011. 1475 p.
22. Holub K., Camune B. Caring for the woman with acute Fatty liver of pregnancy // *J. Perinat. Neonatal. Nurs.* 2015. Jan-Mar. Vol. 29 (1). P. 32–40.
23. Ibdah J.A. Acute fatty liver of pregnancy: An update on pathogenesis and clinical implications // *World. J. Gastroenterol.* 2006. Dec. 14. Vol. 12 (46). P. 7397–7404.
24. Joshi D., James A., Quaglia A. et al. Liver disease in pregnancy // *Lancet*. 2010. Feb. 13. Vol. 375 (9714). P. 594–605.
25. Kaplan M.M. Acute fatty liver of pregnancy // *N. Engl. J. Med.* 1985. Vol. 313. P. 367–370.
26. Knight M., Nelson-Piercy C., Kurinczuk J.J. et al. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK // *Gut*. 2008. Vol. 57. P. 951–956.
27. Ko H.H. Acute fatty liver of pregnancy // *Can. J. Gastroenterol.* 2006. Jan. Vol. 20 (1). P. 25–30.
28. Kobayashi T., Minami S., Mitani A. et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with fetal mitochondrial trifunctional protein deficiency // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014. Nov. 25.
29. Lee N.M., Brady C.W. Liver disease in pregnancy // *World J. Gastroenterol.* 2009. Feb. 28. Vol. 15 (8). P. 897–906.
30. Mackillop L., Williamson C. Liver disease in pregnancy // *Postgrad. Med. J.* 2010. Mar. Vol. 86 (1013). P. 160–164.
31. Nelson D.B., Yost N.P., Cunningham F.G. Hemostatic dysfunction with acute fatty liver of pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2014. Jul. Vol. 124 (1). P. 40–46.
32. Njoku D.B. Drug-induced hepatotoxicity: metabolic, genetic and immunological basis // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Apr. Vol. 22. Vol. 15 (4). P. 6990–7003.
33. Obstetric Intensive Care Manual. 3rd ed. / Eds. M.R. Foley, T.H. Strong, T.J. Garite. McGraw-Hill Comp. 2011. 350 p.
34. Obstetrics: normal and problem pregnancies. 6th ed. / Eds. S.G. Gabbe et al. Saunders Elsevier-2012. 1292 p.
35. Panackel C., Thomas R., Sebastian B., Mathai S.K. Recent advances in management of acute liver failure // *Indian J. Crit. Care Med.* 2015. Jan. Vol. 19 (1). P. 27–33.
36. Panther E., Blum H.E. Liver diseases in pregnancy // *Dtsch Med. Wochenschr.* 2008. Oct. Vol. 133 (44). P. 2283–2287.
37. Queenan's Management of High-Risk Pregnancy: An Evidence-Based Approach. 6th ed. / Eds. J.T. Queenan, C.Y. Spong, Ch.J. Lockwood. Wiley, 2012. 488 p.
38. Ramirez C.B., Doria C. Pregnancy after liver transplantation // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2014. Nov. Vol. 28 (8). P. 1137–1145.
39. Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice. 7th ed. / Eds. J.A. Marx, R.S. Hockberger, R.M. Walls et al. Mosby Elsevier Inc, 2010. 2604 p.
40. Safari S., Motavaf M., Seyed Siamdoust S.A., Alavian S.M. Hepatotoxicity of halogenated anesthetic anesthetics // *Iran Red Crescent Med. J.* 2014. Sep. Vol. 16 (9). P. e20153.
41. Sahai S., Kiran R. Acute liver failure in pregnancy: Causative and prognostic factors // *Saudi J. Gastroenterol.* 2015. Jan-Feb. Vol. 21 (1). P. 30–34.
42. Sheehan H.L. The pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning // *J. Obstet. Gynecol. Br. Emp.* 1940. Vol. 47. P. 49–62.
43. Sheehan H.L. The pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning // *J. Obstet. Gynaecol.* 1940. Vol. 47. P. 49–62.
44. Shnider and Levinson's anesthesia for obstetrics. 5th ed. / Eds. M. Suresh et al. Lippincott Williams & Wilkins, 2013. 861 p.
45. Stander H., Cadden B. Acute yellow atrophy of the liver in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1934. Vol. 28. P. 61–69.
46. Stander H.J., Cadden J.F. Acute yellow atrophy of the liver in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1934. Vol. 28. P. 61–69.
47. Stephens C., Andrade R.J., Lucena M.I. Mechanisms of drug-induced liver injury // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Aug. Vol. 14 (4). P. 286–292.
48. Stoelting's anesthesia and co-existing disease. 6th ed. / Eds. R.L. Hines, K.E. Marshall. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2012. 674 p.
49. Textbook of critical care. 6th ed. / J.-L. Vincent et al. Elsevier Saunders, 2011. 1475 p.
50. Vincent Jean-Louis: Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2015. Springer, 2015. 602 p.
51. Wahbi A., Graveleau J., Néel A. et al. Macrovesicular hepatic steatosis revealing pregnancy hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Rev. Med. Interne*. 2014. Oct. 7.
52. Xiong H.F., Liu J.Y., Guo L.M. et al. Acute fatty liver of pregnancy: Over six months follow-up study of twenty-five patients // *World. J. Gastroenterol.* 2015. Feb. 14. Vol. 21 (6). P. 1927–1931.

СПКЯ: АЙСБЕРГ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ



ВЫВОД СПКЯ — полисиндромное состояние, опасное не очевидными проявлениями, а глубинными системными нарушениями, в основе которых лежит инсулинорезистентность.