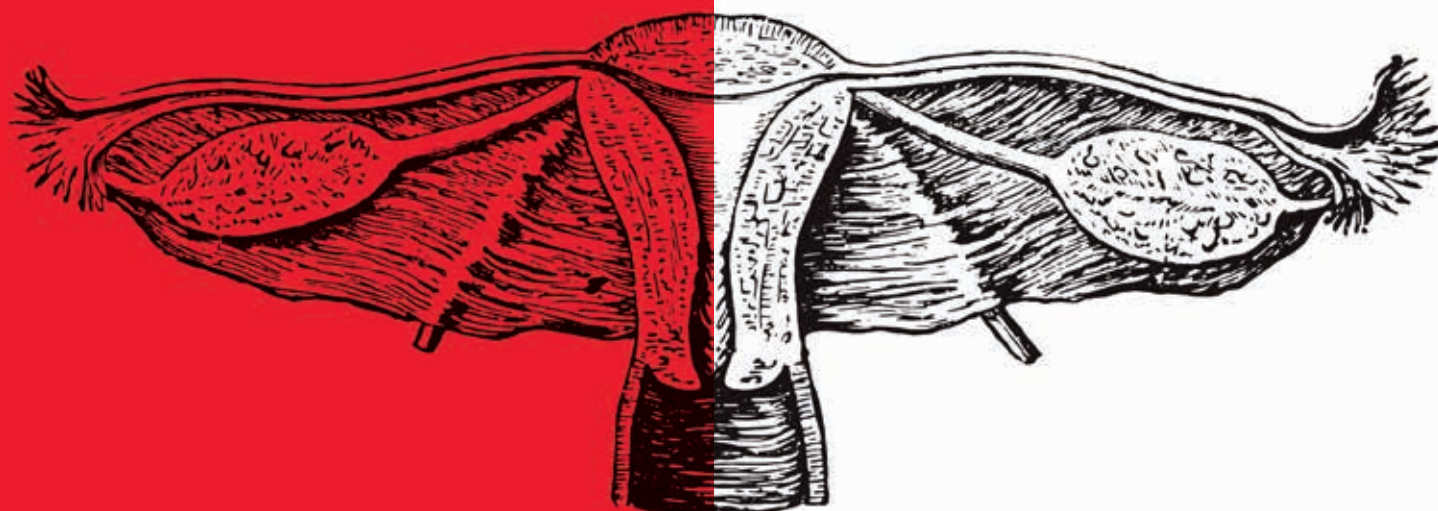


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **7** **ТОМ 16**
2020



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ №1

Низкий овариальный резерв:
как оптимизировать
прегравидарную
подготовку

6

Комбинированные
препараты в терапии
вульвовагинальных
инфекций смешанной
этиологии

40

Профилактика и лечение
тромбофилических
осложнений
в акушерстве

48



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



отель
«Санкт-Петербург»

12-13
июня

МЕДИЦИНА ДЛЯ БУДУЩЕГО:

ОТ ПЛАНИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ
К РОДАМ



Реклама

Эффективная фармакотерапия. 2020.
Том 16. № 7.
Акушерство и гинекология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru
Руководитель проекта
«Акушерство и гинекология»
О. ГОРШКОВА
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2020.
Volume 16. Issue 7.
Obstetrics and Gynecology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru
Advertising Manager
‘Obstetrics and Gynecology’
O. GORSHKOVA
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (главный редактор),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (ответственный секретарь), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (Editor-in-Chief),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (Executive Editor), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМЕРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, С.А. ЛЕВАКОВ,
Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,
С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н. СЕРОВ,
И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМЕРНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA, S.A. LEVAKOV,
L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA, T.V. OVSYANNIKOVA,
S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV,
I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELIANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Л. КРАЕВСКИЙ, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН, И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophtalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSEFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHERMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, L. KRAYEVSKY, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN, I. LUKYANENKO

Тираж 20 000 экз. Выходит 4 раза в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 20 000 copies. Published 4 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

Л.В. ПОСИСЕЕВА, М.И. ПЕРЕПЕЧАЙ, О.А. ПЕТРОВА,
У.Л. ПЕТРОВА
Возможности прегравидарной подготовки женщин
с низким овариальным резервом 6

Ю.Б. ГУРЖИЙ
Новый терапевтический подход в лечении
бактериального вагиноза 10

Клиническая практика

И.В. КУЗНЕЦОВА
Ферментные препараты в лечении воспалительных
заболеваний у женщин (клинические наблюдения) 14

Лекции для врачей

Е.В. УВАРОВА, Е.П. ХАЩЕНКО, В.Р. ЮСУБОВА
Сочетание предменструального синдрома и дисменореи
у молодых женщин: особенности ведения 24

С.И. РОГОВСКАЯ, Н.М. ПОДЗОЛКОВА,
Л.И. КОРОЛЕНКОВА, А.В. ЛЕДИНА, А.В. ФИРИЧЕНКО
Профилактика и лечение гинекологических кровотечений
в амбулаторной практике – фокус на аномальные
маточные кровотечения и патологию шейки матки 30

В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, П.Р. АБАКАРОВА,
Д.Д. МУХАМБЕТАЛИЕВА
Вульвовагинальные инфекции и женское здоровье 40

Медицинский форум

Тромбофилические нарушения как предикторы
акушерской патологии 48

Гормональная терапия и онкология.
Баланс риска и пользы 58

Contents

Clinical Studies

L.V. POSISEEVA, M.I. PEREPECHAY, O.A. PETROVA,
U.L. PETROVA
Opportunities of Pregravid Preparation for Women
with Low Ovarian Reserve

Yu.B. GURGY
New Therapeutic Approach in the Treatment
of Bacterial Vaginosis

Clinical Practice

I.V. KUZNETSOVA
Enzyme Preparations in the Treatment of Inflammatory
Diseases in Women (Clinical Observations)

Clinical Lectures

Ye.V. UVAROVA, Ye.P. KHASHCHENKO, V.R. YUSUBOVA
Premenstrual Syndrome and Dysmenorrhea Combination
in Young Women: Management Features

S.I. ROGOVSKAYA, N.M. PODZOLKOVA,
L.I. KOROLENKOVA, A.V. LEDINA, A.V. FIRICHENKO
Prevention and Treatment of Gynecological Bleeding
in Outpatient Practice – the Focus
on Abnormal Uterine Bleeding and Cervical Pathology

V.N. PRILEPSKAYA, P.R. ABAKAROVA,
D.D. MUKHAMBETALIYEVA
Vulvovaginal Infections and Women's Health

Medical Forum

Thrombophilic Disorders as Predictors
of Obstetric Pathology

Hormone Therapy and Oncology.
Balance of Risk and Usefulness

Организаторы:

- Министерство здравоохранения РФ;
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ);
- Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ);
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (РАГЭ);
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ);
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо».



2–5 июня 2020

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

XXXIII Международный конгресс с курсом эндоскопии

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

в диагностике и лечении гинекологических заболеваний

Руководители конгресса:

Адамян Л.В.

Академик РАН, профессор,
заместитель директора ФГБУ «НМИЦ АГП
им. В.И. Кулакова» Минздрава России,
президент Российской ассоциации
гинекологов-эндоскопистов

Сухих Г.Т.

Академик РАН, профессор,
директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России,
зав. кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии
и репродуктологии ФПО педиатров ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Конгресс посвящен современным возможностям новейших технологий в диагностике и коррекции гинекологической патологии (доброкачественных и злокачественных опухолей, эндометриоза, бесплодия, пороков развития гениталий, пролапсов, сочетанной гинекологической и экстрагенитальной патологии). В фокусе программы конгресса – минимально инвазивные вмешательства в сферах реконструктивной и тазовой хирургии, репродуктологии, акушерства, фетальной хирургии, тазовой хирургии и онкогинекологии, а также альтернативные высокотехнологичные методики диагностики и лечения женских болезней.

Оргкомитет конгресса:

inter_otdel@mail.ru

Регистрация делегатов:

Скибин Николай
reg@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
+7 (929) 646-51-66

Участие в выставке:

Анастасия Осипова
osipova@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 114)
+7 (926) 216-73-76

Бронирование гостиниц, заказ авиа-и ж/д билетов

Елена Лазарева
lazareva@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 119)
+7 (926) 095-29-02

Аккредитация СМИ

Еремеева Ольга
pr@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (125)
+7 (926) 611-23-59

Возможности прегравидарной подготовки женщин с низким овариальным резервом

Л.В. Посисеева, д.м.н., проф.^{1,2}, М.И. Перепечай², О.А. Петрова, к.м.н.², У.Л. Петрова²

Адрес для переписки: Любовь Валентиновна Посисеева, lvposiseeva@mail.ru

Для цитирования: Посисеева Л.В., Перепечай М.И., Петрова О.А., Петрова У.Л. Возможности прегравидарной подготовки женщин с низким овариальным резервом // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 7. С. 6–9.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-7-6-9

Цель исследования: оценить комплексную подготовку женщин с бесплодием и низким овариальным резервом к программам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в том числе с использованием препарата Мэлсмон, изучить влияние такой терапии на астенический синдром, качество овариального ответа, эндометрия и частоту зачатия.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 18 женщин с первичным и вторичным бесплодием и низким овариальным резервом. Десять из них при подготовке к программам ВРТ в составе комплексной заместительной гормональной терапии получали препарат Мэлсмон. Обследование и подготовка к программам ВРТ велись в соответствии с протоколом, утвержденным Минздравом России. Дополнительно оценивался уровень альфа-2-микроглобулина фертильности (гликоделина) в менструальной крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Фертитест-М». Работа выполнена на базе Клиники современной медицины (Иваново).

Результаты. Включение препарата Мэлсмон в комплексную подготовку к программам ВРТ женщин с низким овариальным резервом и уровнем антимюллерова гормона 0,5–1,0 нг/мл приводило к улучшению овариального ответа на стимуляцию, повышению секреторной активности эндометрия и частоты зачатия. Препарат Мэлсмон способствовал коррекции астенического синдрома и нормализации уровня гликоделина в менструальной крови.

Выводы. Требуется продолжение исследований по влиянию препарата Мэлсмон на функциональную активность яичников и эндометрия у женщин со сниженным овариальным резервом.

Ключевые слова: бесплодие, низкий овариальный резерв, ооциты, эндометрий, гликоделин, Мэлсмон

циенток старшего репродуктивного возраста приходится 31,6–42,9% в стандартной программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и 40,4–45,9% в программах с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ИКСИ) [1]. Согласно демографическим исследованиям, в XX–XXI вв. наблюдаются две тенденции: женщины хотят иметь меньше детей и откладывают рождение ребенка на более поздний возраст [2]. С биологической точки зрения демографический переход привел к тому, что желание иметь ребенка появляется в возрасте, когда естественная фертильность снижается, и женщины могут столкнуться с задержкой наступления и/или отсутствием беременности. Поэтому первым негативным эффектом отсроченного деторождения является бесплодие. В популяциях с «натуральной фертильностью», в которых рождаемость не контролируется, способность к деторождению уменьшается с 25 лет, а с 35 лет приближается к критическим значениям [3]. По данным Н. Leridon, частота бесплодия в возрасте 25 лет составляет 1%, 35 лет – 5%, 40 лет – 17%, 45 лет – 55% [4]. Женщины в возрасте 30 лет, планирующие беременность в естественных условиях, потенциально имеют 75% шансов на успех в течение года, в 35 лет – 66%, в 45 лет – до 44%. Истинная частота живорождения значительно ниже. Например, в 35 лет на долю спонтанных абортов у женщин с бесплодием приходится около 20% [4–6]. Возраст женщин коррелирует с состоянием овариального резерва:

В современных условиях снижения рождаемости и отсроченного деторождения актуальна проблема наступления и вынашивания беременности у женщин с бесплодием и сниженным овариальным резервом в связи

с поздним репродуктивным периодом, а также у женщин активного репродуктивного возраста с преждевременной недостаточностью яичников. В нашей стране, согласно отчетам Российской ассоциации репродукции человека, на долю па-

он в норме у 76% женщин до 34 лет и всего у 30% женщин в возрасте 34–38 лет, а у женщин старше 38 лет он снижен, резко снижен или полностью отсутствует [7]. Постепенная или резкая утрата овариального резерва и ухудшение качества яйцеклеток определяют высокую частоту неэффективности ЭКО [8]. Кроме низкого овариального резерва у женщин старшего репродуктивного возраста часто отмечается сочетанная патология маточных труб и яичников в связи с перенесенными воспалительными процессами, а также гиперпластическими процессами в органах репродуктивной системы, влияющими на чувствительность яичников к гонадотропинам и созревание эндометрия [9]. Преждевременная недостаточность яичников развивается у женщин моложе 40 лет с нормальным кариотипом, которые ранее имели регулярный менструальный цикл [10, 11]. Частота преждевременной недостаточности яичников, по разным данным, составляет от 1–3 до 10% в женской популяции [12]. Точная природа данной патологии до конца не ясна и обусловлена генетическими, хромосомными, аутоиммунными, инфекционно-токсическими, психогенными факторами, а также дефектами в структурах гонадотропинов [10, 13].

Несмотря на то что в настоящее время нет клинически доказанных методов, улучшающих исходы программ ЭКО и живорождения у пациенток позднего репродуктивного возраста [14], идет активный поиск средств повышения у них качества ооцитов и эндометрия, среди которых заслуживает внимания экстракт плацентарной ткани. С 1956 г. в медицинских целях широко применяется японский препарат Мэлсмон – гидролизат плаценты, получаемый из терминальных ворсин хориона, в состав которого входят 16 незаменимых аминокислот, монополисахариды, полиненасыщенные жирные кислоты и сигнальные пептиды. У женщин с преждевременной недостаточностью яичников отмечено положительное влияние экстракта плаценты человека на функциональную активность яичников с повышением уровня антимюллера гормона

(АМГ) и эндометрия с увеличением толщины М-эхо, что указывает на реализацию антиоксидантного и противовоспалительного действия препарата [15]. Имеется положительный опыт синергического использования препарата Мэлсмон у женщин с дефицитом эстрогенов в комбинации с классическими препаратами заместительной гормональной терапии без повышения рисков возникновения побочных эффектов [16].

Цель исследования

Оценить комплексную подготовку женщин с бесплодием и низким овариальным резервом к программам ЭКО/ИКСИ, в том числе с использованием препарата Мэлсмон. Изучить влияние препарата, применяемого в сочетании с традиционной терапией, на выраженность астенического синдрома, качество овариального овита, эндометрия и частоту зачатия.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 18 женщин с первичным и вторичным бесплодием и низким овариальным резервом, которых распределили в две клинические группы (n = 10) и группу сравнения (n = 8). Первую клиническую группу (n = 5) составили пациентки в возрасте 29–35 лет с показателями АМГ от 0,54 до 0,76 нг/мл. У трех женщин диагностировано первичное бесплодие, в том числе по причине ановуляции (n = 3) и сочетания ановуляции с трубным фактором (n = 2), а у двух женщин – вторичное бесплодие трубного генеза. Все женщины были бездетными, в анамнезе имели от двух до пяти попыток ЭКО с получением от одного до двух ооцитов М2. Оплодотворение во всех случаях осуществлялось методом ИКСИ, перенос эмбрионов проводился на пятые сутки, без наступления клинической беременности. У всех пациенток был регулярный менструальный цикл от 28 до 34 дней. Соматических заболеваний у женщин не было, но все они страдали воспалительными заболеваниями органов малого таза. Двум женщинам 29 лет проводились хирургические вмешательства на придатках матки (у одной – удаление маточных труб в связи с внематочными беременно-

стями, у второй – резекция яичника по поводу кисты яичника). Уровень фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови варьировался от 1,29 до 7,5 мМЕ/л, эстрадиола – от 0,27 до 0,4 нмоль/л, пролактина – от 250 до 975 мМЕ/л, тиреотропного гормона – от 0,9 до 1,16 мМЕ/л. По данным ультразвукового исследования, толщина эндометрия (М-эхо) в середине цикла колебалась от 9,6 до 12,6 мм. У всех пяти женщин в программах ЭКО/ИКСИ использована сперма партнера без патологических изменений по результатам спермограммы.

Во вторую группу (n = 5) вошли пациентки в возрасте 34–48 лет с уровнем АМГ от 0,01 до 0,50 нг/мл. У двух женщин было первичное бесплодие, у двух – вторичное, у одной женщины – привычное невынашивание с неразвивающейся беременностью в ранние сроки. Женщины со вторичным бесплодием и привычным невынашиванием беременности имели в предшествующих браках по одному ребенку. В периоде ранней менопаузы находились две женщины, перименопаузального перехода – одна, у двух женщин сохранялся регулярный менструальный цикл от 28 до 32 дней. У всех пациенток регистрировалась гинекологическая патология: миома матки малых размеров и внутренний эндометриоз (n = 1), железистокистозная гиперплазия эндометрия (n = 2), хронический эндометрит с «тонким» эндометрием (n = 1). Кроме того, отмечались и соматические заболевания: нейроциркуляторная дистония (n = 1) и ожирение первой-второй степени (n = 1). Концентрация фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови колебалась от 8,4 до 15,2 мМЕ/л, эстрадиола – от 0,17 до 0,23 нмоль/л, пролактина – от 190 до 428 мМЕ/л, тиреотропного гормона – от 0,8 до 3,1 мМЕ/л. Эти женщины, как и пациентки первой группы, имели по две – четыре попытки ЭКО/ИКСИ с использованием донорской яйцеклетки без эффекта. Спермограмма у всех партнеров была без патологических изменений.

Пациентки обеих клинических групп при подготовке к программам ЭКО/ИКСИ в составе комплексной заместительной гормональной те-

рапии получали препарат Мэлсмон. Обследование женщин и их подготовка к ЭКО велись в соответствии с протоколом, утвержденным Министерством здравоохранения РФ [17]. Протоколы овариальной стимуляции в обеих группах проводились с использованием антагонистов гонадотропинов. Дополнительно в этих группах оценивался уровень альфа-2-микроглобулина фертильности, известного как гликоделин, в менструальной крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Фертитест-М. Эффективность ЭКО/ИКСИ у женщин первой и второй группы сравнивали с таковой у восьми пациенток, подобранных по принципу копии-пары, подготовка которых велась по стандартной схеме без применения препарата Мэлсмон (группа сравнения). Работа выполнена на базе Клиники современной медицины (Иваново).

Результаты и их обсуждение

Выполнена клиническая оценка результатов программ ЭКО/ИКСИ у женщин с бесплодием и низким овариальным резервом, которым в период прегравидарной подготовки проводилась комплексная терапия. Наряду с базовыми компонентами (классические эстрогены, гестагены, фолаты, витамин D₃, омега-3 жирные кислоты) она дополнительно включала введение препарата Мэлсмон по 4 мл (100 мг) подкожно в живот два раза в неделю в течение шести недель. Выполнен сравнительный анализ эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий во всех группах. В первой группе при трансвагинальной пункции фолликулов суммарно получен 21 ооцит качества М2 (по пять ооцитов у трех женщин и по три – у двух), что практически в два раза больше, чем в предыдущих попытках. После оплодотворения методом ИКСИ к пятому дню культивирования суммарно получено десять (47,6%) эмбрионов хорошего качества, проведены четыре переноса в протоколе стимуляции с исходом доношенной беременности и рождением живых детей. У одной женщины планируется перенос в криопротоколе.

Во второй группе применялись программы с донорскими ооцитами (по восемь ооцитов в каждой программе), оплодотворение осуществлялось методом ИКСИ. К пятому дню культивирования из 40 оплодотворившихся ооцитов получено 24 (60%) эмбриона хорошего качества. Переносы осуществлялись в программе криопротокола. У двух (40%) женщин диагностирована клиническая беременность с исходом своевременных родов, у одной – биохимическая, у двух – результат отрицательный.

В группе сравнения в программах ЭКО/ИКСИ получено от одного до трех ооцитов и от одного до двух эмбрионов. Ни в одном случае беременность не диагностирована. У женщин всех трех групп (в большей степени у женщин второй клинической группы) наблюдалось астеническое состояние разной степени выраженности со снижением внимания, работоспособности, чрезмерной возбудимостью и реактивностью. По окончании терапии препаратом Мэлсмон у всех женщин первой и второй групп улучшилось общее состояние, уменьшилась выраженность слабости и апатии, повысилась работоспособность. Астенический синдром у женщин группы сравнения сохранялся и был без изменений.

В первой и второй группе дополнительно оценивался уровень гликоделина в менструальной крови, в том числе в динамике. У женщин с регулярным менструальным циклом на фоне комплексной терапии с препаратом Мэлсмон отмечалась умеренно сниженная или нормальная секреторная реакция эндометрия с показателями гликоделина от 3000 до 29 800 нг/мл. У женщин в пери- и менопаузе исходно резко сниженные до 200 нг/мл уровни гликоделина под влиянием заместительной гормональной терапии в комбинации с препаратом Мэлсмон повысились до 800 нг/мл, но не дошли до показателей значимой секреторной трансформации эндометрия.

Выводы

Предварительные результаты использования препарата Мэлсмон в прегравидарной подготовке

женщин с низким овариальным резервом позволяют считать, что он положительно влияет на функциональное состояние яичников (вероятно, гранулезные клетки) и эндометрия (его секреторную активность).

Механизм действия препарата точно не установлен. Достоверно известно, что биологически активные вещества, содержащиеся в гидролизате плаценты человека, повышают активность клеточного и тканевого дыхания, положительно влияют на процессы метаболизма в клетках, обладают антиоксидантным действием и стимулируют регенерацию тканей. Кроме того, они снижают утомляемость, активизируют процессы саморегуляции организма, способствуя повышению адаптационных механизмов в пременопаузальный и постменопаузальный периоды [18].

Экстракт плаценты Мэлсмон содержит комплекс аминокислот и низкомолекулярных пептидов материнской части плаценты. В этой связи влияние препарата на состояние клеток гранулезы и эндометрия может быть обусловлено дополнительным воздействием этих компонентов, обеспечивающих в норме функцию гранулезных клеток (как источник их синтеза), процессы децидуализации и секреции в эндометрии [19].

Использование препарата Мэлсмон в комплексной подготовке к ЭКО/ИКСИ женщин с низким овариальным резервом и показателями АМГ ниже 1,0, но выше 0,5 нг/мл способствовало улучшению овариального ответа на стимуляцию (увеличило число ооцитов и эмбрионов), повышению секреторной активности эндометрия и частоты зачатия с реализацией в прогрессирующую беременность. Кроме того, применение препарата позволило скорректировать астенический синдром у всех пациенток, продемонстрировав антистрессовый и положительный вегетативный эффект.

Требуется продолжение исследований по влиянию препарата на функциональную активность яичников и эндометрия. ❀



Литература

1. Абляева Э.Ш. Индукция суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старшего репродуктивного возраста. Влияние экзогенного лютеинизирующего гормона на результативность программ вспомогательных репродуктивных технологий // РМЖ. Мать и дитя. 2015. Т. 23. № 14. С. 821–824.
2. Петров И.А., Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А. и др. Современный взгляд на естественную фертильность // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17. № 2. С. 4–12.
3. Mills M., Rindfuss R., McDonald P., Te Velde E. Why do people postpone parenthood? Reasons and social policy incentives // Hum. Reprod. Update. 2011. Vol. 17. № 6. P. 848–860.
4. Leridon H. A new estimate of permanent sterility by age: Sterility defined as the inability to conceive // Popul. Stud. 2008. Vol. 62. № 1. P. 15–24.
5. Mutukrishna S., Suharjono H., McGarrigle H., Sathanandan M. Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? // BJOG. 2004. Vol. 111. № 11. P. 1248–1253.
6. Faddy M.J., Gosden R.G., Gougeon A. et al. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause // Hum. Reprod. 1992. Vol. 7. № 10. P. 1342–1346.
7. Щербина Н.А., Градиль О.Г. Оценка возрастных изменений овариального резерва у женщин с бесплодием // Таврический медико-биологический вестник. 2013. Т. 16. № 2-2. С. 140–144.
8. Коваленко Я.А., Малко А.В., Рязанцев И.И. и др. Влияние возраста пациенток на качество получаемых ооцитов, эмбрионов и исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25. № 1. С. 18–22.
9. Назаренко Т.А., Мишинева Н.Г. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы. М.: Медпресс-информ, 2010.
10. Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // Climacteric. 2016. Vol. 19. № 2. P. 109–150.
11. Shelling A.N. Premature ovarian failure // Reproduction. 2010. Vol. 140. № 5. P. 633–641.
12. Чеботникова Т.В. Преждевременная недостаточность яичников: мнение экспертов // Вестник репродуктивного здоровья. 2007. № 1. С. 22–32.
13. Табеева Г.И., Шапилова Н.Н., Жахур Н.А. и др. Преждевременная недостаточность яичников – загадка XXI века // Акушерство и гинекология. 2013. № 12. С. 16–21.
14. Абляева Э.Ш., Гоголевский П.А. Беременность тройней у 46-летней женщины после проведения ЭКО с собственными ооцитами, завершившаяся успешными срочными одноплодными родами // РМЖ. Мать и дитя. 2015. Т. 23. № 20. С. 1238–1240.
15. Царегородцева М.В., Новикова Я.С., Подолян О.Ф. Преждевременная недостаточность яичников: новые возможности терапии // Климактерий. 2016. № 3. С. 26–31.
16. Коваленко И.И., Аталян А.В. Опыт применения гидролизата плаценты у женщин с климактерическим синдромом в перименопаузе // Гинекология. 2016. Т. 18. № 5. С. 20–25.
17. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 15 февраля 2019 г. № 15-4/И/2-1217 «О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) „Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация“».
18. Мэлсмон: инструкция по медицинскому применению // www.grls.rosminzdrav.ru.
19. Татаринов Ю.С., Посисеева Л.В., Петрунин Д.Д. Специфический альфа2-микроглобулин (гликоделин) репродуктивной системы человека: 20 лет от фундаментальных исследований до внедрения в клиническую практику. Москва; Иваново: МИК, 1998.

Opportunities of Pregravid Preparation for Women with Low Ovarian Reserve

L.V. Posiseeva, MD, PhD, Prof.^{1,2}, M.I. Perepechay², O.A. Petrova, PhD², U.L. Petrova²

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² Clinic of Modern Medicine, Ivanovo

Contact person: Lyubov V. Posiseeva, lvposiseeva@mail.ru

Purpose: to evaluate the comprehensive preparation of women with infertility and low ovarian reserve for assisted reproductive technology (ART) programs, including with the use of the drug Melsmon, to study the effect of such therapy on asthenic syndrome, the quality of the ovarian response, endometrium and conceiving.

Material and methods. For the study 18 women with primary and secondary infertility and low ovarian reserve were selected. Ten of them received the drug Melsmon in preparation for the ART programs as part of complex hormone replacement therapy. Women were examined and prepared for the ART programs in accordance with the approved protocol of the Ministry of Health of the Russian Federation. In addition, the level of alpha-2-microglobulin of fertility (glycodelin) in menstrual blood was studied in women by immunoassay with the use of Fertitest-M kits. The work was performed on the basis of the Clinic of Modern Medicine (Ivanovo).

Results. The use of the drug Melsmon in complex preparation for ART programs for women with low ovarian reserve and AMG indicators of 0.5–1.0 ng/ml led to the improvement in the ovarian response to stimulation, increased secretory activity of the endometrium and the quality of conceiving. The drug Melsmon contributed to the correction of asthenic syndrome and normalization of glycodelin level in the menstrual blood.

Conclusions. Further research of the effect of the drug Melsmon on the functional activity of the ovaries and endometrium in women with reduced ovarian reserve is required.

Key words: infertility, low ovarian reserve, oocytes, endometrium, glycodelin, Melsmon

акушерство

Новый терапевтический подход в лечении бактериального вагиноза

Ю.Б. Гуржий, к.м.н.

Адрес для переписки: Юлия Борисовна Гуржий, isaevaa@yandex.ru

Для цитирования: Гуржий Ю.Б. Новый терапевтический подход в лечении бактериального вагиноза // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 7. С. 10–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-7-10-12

Представлены результаты сравнения эффективности секнидазола (препарат Секнидокс) и метронидазола в лечении бактериального вагиноза. Обследованы и пролечены 85 женщин с бактериальным вагинозом, вызванным различными возбудителями, в том числе *Trichomonas vaginalis*. На фоне применения секнидазола быстрее наступало клиническое улучшение, и в отличие от метронидазола он не угнетал нормальную микрофлору влагалища и не вызывал побочных эффектов.

Ключевые слова: вульвовагинальные инфекции, бактериальный вагиноз, секнидазол

Актуальность проблемы

К числу самых распространенных акушерско-гинекологических заболеваний относятся вульвовагинальные инфекции, среди которых 30–50% приходится на долю бактериального вагиноза [1–3]. Согласно современным представлениям, бактериальный вагиноз – это невоспалительное заболевание влагалища, связанное с изменением его микрофлоры.

Сегодня нормальную микрофлору рассматривают как совокупность микробиоценозов, занимающих многочисленные экологические ниши на коже и слизистых оболочках. Микроорганизмы, составляющие нормальную микрофлору, находятся в разнообразных взаи-

моотношениях (нейтрализма, конкуренции, мутуализма, комменсализма, синергизма, паразитизма, синтрофии и др.). Изменение численности того или иного вида микроорганизмов в соответствующем биотопе или появление несвойственных данному месту обитания бактерий служит сигналом для адаптивных или необратимых изменений в соответствующем звене микробиологической системы. Для нормальной микрофлоры половых путей у женщин типично многообразие видового состава, в течение всей жизни представленного строгими и факультативными анаэробными и значительно в меньшей степени аэробными и микроаэрофильными микроорганизмами [4].

Триггером развития бактериального вагиноза могут стать как внешние, так и внутренние факторы [5]. К внутренним (эндогенным) факторам относятся гормональный дисбаланс с преобладанием прогестерона, атрофия слизистой оболочки влагалища, кишечный дисбиоз, иммунные нарушения в организме, экстрагенитальная патология, способствующая развитию перечисленных выше состояний, воспалительные заболевания гениталий, сопровождающиеся попаданием во влагалище большого количества чужеродных микроорганизмов. Среди внешних (экзогенных) факторов выделяют длительное лечение антибиотиками, лекарственную иммуносупрессию (прием цитостатиков, глюкокортикостероидов), лучевую терапию опухолей, инородные предметы во влагалище (гигиенические тампоны, пессарий, противозачаточные диафрагма, кольцо), применение спермицидов, частое спринцевание, несоблюдение правил личной гигиены, нарушение механических факторов защиты (несостоятельность мышц тазового дна) [6–8]. Несмотря на то что бактериальный вагиноз не считается инфекцией, переда-



ваемой половым путем, зачастую его возникновение связано с половым актом (без барьерных методов контрацепции), особенно при смене партнера.

При наличии каких-либо триггерных факторов увеличивается количество условно патогенной микрофлоры влагалища, уменьшается количество лактобацилл, кислотность среды влагалища смещается в сторону ощелачивания. Микрофлора, приходящая на смену лактобактериям, может быть самой разнообразной и чаще всего представлена ассоциацией условно патогенных бактерий. Среди них встречаются бактероиды, пептококки, пептострептококки, мегасферы, лептотрихи, аттопобиум, гарднереллы и микоплазмы. Именно отсутствие какого-либо одного возбудителя (гарднерелл, микоплазм, стафилококков и др.) и отличает бактериальный вагиноз от вагинита. Интенсивный рост факультативной флоры и образование патологических биопленок сопровождаются влагалищными выделениями с характерным неприятным запахом. Это связано с тем, что в процессе жизнедеятельности условно патогенных микроорганизмов происходит выделение аминов (путресцина, кадаверина, триметиламина и др.) [8, 9].

Поскольку признаков воспаления при бактериальном вагинозе не наблюдается, то его ведущие клинические симптомы зависят от характера течения (острого или хронического). Острый бактериальный вагиноз проявляется:

- выделениями из влагалища (в среднем не более 20 мл за сутки) серовато-белого цвета, однородной консистенции, с неприятным «рыбным» запахом;
- болезненностью во время полового акта;
- дискомфортом, зудом и жжением в половых органах (могут быть выражены слабо либо отсутствовать);
- резью, болезненностью при мочеиспускании, болью внизу живота в надлобковой области (редко).

Хроническим бактериальный вагиноз считается при непрерывном течении заболевания на протяжении более двух месяцев, несмотря на проводимое лечение. Как правило, он сочетается с нарушением гормонального фона и атрофией слизистой оболочки влагалища.

Материалом для оценки состояния флоры влагалища служит мазок из заднего свода и шейки матки. По современным представлениям, в состав микробиоценоза влагалища могут входить более 400 различных видов и групп микроорганизмов, которые можно сгруппировать по признаку генетического родства. Для выявления этих групп были разработаны реагенты [6–8]. Поскольку диапазон микрофлоры влагалища у здоровых пациенток достаточно широк и микроорганизмы находятся в определенных соотношениях, то основным методом диагностики бактериального вагиноза в настоящее время является метод полимеразной цепной реакции в реальном вре-

мени. Наиболее достоверный вид такой диагностики – тест-системы «Фемофлор» («Фемофлор 16», «Фемофлор Скрин»). С их помощью можно анализировать не только видовой, но и количественный состав флоры влагалища, включая анаэробный спектр, в том числе определение *Atopobium vaginae*, высокочувствительного маркера бактериального вагиноза.

Целесообразность лечения бактериального вагиноза очевидна, поскольку в противном случае может наблюдаться ряд неблагоприятных последствий:

- воспалительные заболевания органов половой системы (вульвовагинит, эндометрит, сальпингоофорит);
- циститы, уретриты как у женщины, так и у полового партнера;
- снижение резистентности к инфекциям, передаваемым половым путем, в том числе вирусу иммунодефицита человека, гонорее, трихомониазу;
- невынашивание беременности, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек и т.д.;
- образование бактериальных пленок, устойчивых к стандартной терапии.

Цель исследования

Сравнить эффективность метронидазола и секнидазола в лечении бактериального вагиноза.

Материал и методы

Под нашим наблюдением в течение шести месяцев находились 85 пациенток репродуктивного возраста, страдающие бактериальным вагинозом. Группу сравнения составили 40 пациенток, которые принимали метронидазол по 500 мг внутрь два раза в день в течение семи дней. В основную группу вошли 45 женщин, которым был назначен препарат Секнидокс (секнидазол) 2 г перорально.

Секнидазол – производное нитроимидазола, оказывает бактерицидное (против грамположительных и грамотрицательных анаэробных бактерий) и амебицидное (внутри- и внекишечное) действие. Он

Результаты проведенного исследования показали, что Секнидокс отвечает всем требованиям, предъявляемым к препаратам для лечения бактериального вагиноза. Даже после однократного приема он продемонстрировал эффективность в отношении микроорганизмов, ответственных за возникновение бактериального вагиноза, что позволяет пересмотреть терапевтический подход к лечению этого заболевания

особенно активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* и *Giardia lamblia*. Проникая внутрь клетки микроорганизма, секнидазол активируется в результате восстановления 5-нитрогруппы, благодаря чему взаимодействует с клеточной ДНК. Происходит нарушение ее спиральной структуры и разрушение нитей, ингибирование нуклеотидного синтеза и гибель клетки. Как показало рандомизированное двойное слепое исследование, однократный прием 2 г секнидазола внутрь так же эффективен, как и семидневный курс метронидазола по 500 мг два раза в день [10]. Есть данные об эффективности применения 1 г секнидазола однократно.

Результаты и их обсуждение

Как показал анализ результатов клинико-лабораторных обследо-

ваний, симптомы исчезли у 96% пациенток, получавших метронидазол. Однако 30% пациенток этой группы жаловались на побочные реакции лечения: металлический вкус во рту, диспепсические расстройства, аллергические реакции. Пациентки, принимавшие препарат Секнидокс, отметили исчезновение симптомов в течение первых 48 часов после приема препарата, что в среднем на два дня раньше, чем в группе сравнения. После окончания лечения в основной группе ни у одной пациентки не было обнаружено условно патогенной флоры. Стоит подчеркнуть, что восстановление нормальной микрофлоры после лечения наблюдалось у 80% пациенток основной группы и только 12% пациенток группы сравнения. Переносимость препарата Секнидокс больные оценили как хорошую. Поздние реакции

и осложнения от лечения отсутствовали.

Выводы

Результаты проведенного исследования показали, что Секнидокс отвечает всем требованиям, предъявляемым к препаратам для лечения бактериального вагиноза. Даже после однократного приема он продемонстрировал эффективность в отношении микроорганизмов, ответственных за возникновение бактериального вагиноза, что позволяет пересмотреть терапевтический подход к лечению этого заболевания. Кроме того, Секнидокс малотоксичен и хорошо переносится. ☺

Автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Бактериальный вагиноз: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения // Гинекология. 2004. № 2. С. 62–65.
2. Байрамова Г.Р. Бактериальный вагиноз // Гинекология. 2001. Т. 3. № 2. С. 52–54.
3. Краснопольский В.И. Патология влагалища и шейки матки. М., 1997. С. 82–85.
4. Гинекология. Национальное руководство / под ред. И.Б. Манухина, В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
5. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., Князева Т.П. Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения // РМЖ. Мать и дитя. 2018. № 2(1). С. 48–53.
6. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
7. Петерсен Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии: пер. с англ. / под общ. ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ. 2007.
8. Yaghmaei M., Arbabi K., Jahantigh M. et al. Accuracy of Amsel's criteria in the diagnosis of bacterial vaginosis (preliminary report) // IJOGI. 2009. Vol. 12. № 3. P. 17–22.
9. Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review // Am. J. Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 209. № 6. P. 505–523.
10. Bohbot J.M., Vicaud E., Fagnen D., Brauman M. Treatment of bacterial vaginosis: a multicenter, double-blind, double-dummy, randomised phase III study comparing secnidazole and metronidazole // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 2010. ID 705692.

New Therapeutic Approach in the Treatment of Bacterial Vaginosis

Yu.B. Gurgy, PhD

N.A. Semashko Road Clinical Hospital at the Lublino Station of Russian Railways JSC, Moscow

Contact person: Yuliya B. Gurgy, isaevaa@yandex.ru

The results of comparing the effectiveness of secnidazole (Secnidox) and metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis are provided. 85 women with bacterial vaginosis caused by various pathogens, including *Trichomonas vaginalis*, were examined and treated. On the background of secnidazole, clinical improvement was faster, and unlike metronidazole, it did not inhibit the normal vaginal microflora and did not cause side effects.

Key words: vulvovaginal infections, bacterial vaginosis, secnidazole

Секнидокс

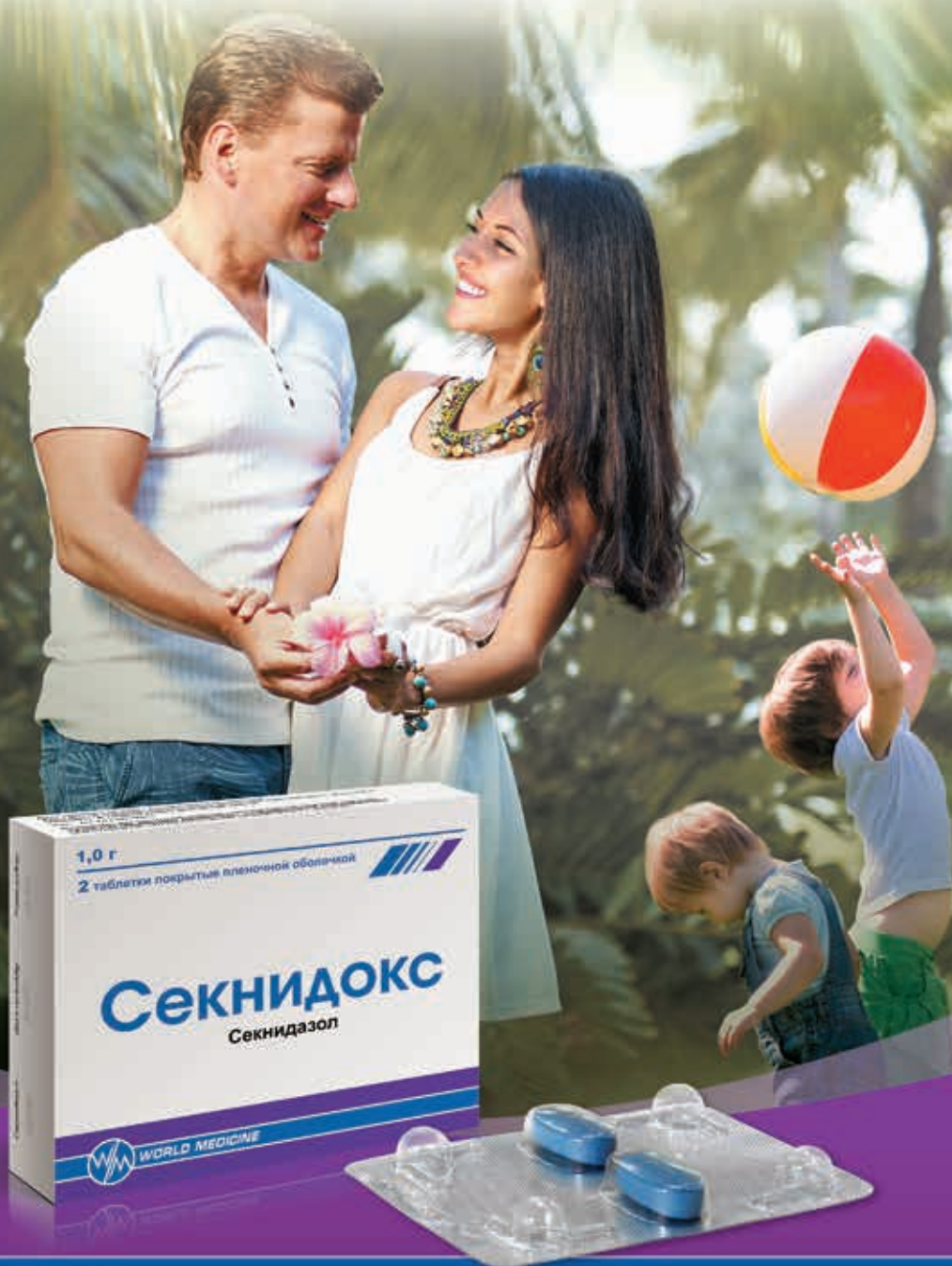
Секнидазол 1,0 г

№ 2 таблетки



ИЗЛЕЧЕНИЕ БЕЗ КОМПРОМИССОВ

Высокоактивный антипротозойный и антибактериальный препарат, безопасный и удобный для пациентов



Реклама



WORLD MEDICINE

Pharmaceutical Company

ЛП-003863

Ферментные препараты в лечении воспалительных заболеваний у женщин (клинические наблюдения)

И.В. Кузнецова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ирина Всеволодовна Кузнецова, ms.smith.ivk@gmail.com

Для цитирования: Кузнецова И.В. Ферментные препараты в лечении воспалительных заболеваний у женщин (клинические наблюдения) // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 7. С. 14–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-7-14-22

Воспалительные заболевания органов малого таза занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологических заболеваний. Формирование хронического воспаления уже после элиминации возбудителя в конечном итоге приводит к снижению фертильности, развитию синдрома хронической тазовой боли и риску повторных эпизодов воспалительных заболеваний органов малого таза. Неинфекционные причины воспаления чаще всего ассоциируются с эндометриозом, также связанным со снижением фертильности и развитием синдрома хронической тазовой боли. Одной из причин негативных исходов воспаления считается спаечный процесс в малом тазу. Следовательно, предотвращение развития спаек – необходимый компонент лечения инфекционных и неинфекционных заболеваний, связанных с воспалением. Среди различных методов профилактики спайкообразования заслуживает внимания ферментная терапия, направленная на активизацию фибринолиза. В статье представлены два клинических наблюдения использования бовгиалуронидазы с целью улучшения клинических исходов течения заболеваний, ассоциированных с высоким риском развития спаечного процесса.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, эндометриоз, воспаление, спаечный процесс, хроническая тазовая боль, бесплодие, бовгиалуронидаза

Введение

Гинекологическая заболеваемость, связанная с воспалением как инфекционного, так и неинфекционного происхождения, не имеет тенденции к снижению [1, 2]. Причиной тому служат многие обстоятельства. Несвоевременно диагностированные и недолеченные инфекционные воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), социальные и медицинские факторы, способст-

вующие повышению распространенности эндометриоза, его поздняя диагностика – все это способствует развитию вторичных иммунных нарушений, которые лежат в основе хронической тазовой боли и снижения фертильности [3, 4].

Несмотря на то что избыточное воспаление свойственно большому числу патологических процессов в репродуктивной системе, в качестве первопричины каскада негатив-

ных эффектов оно рассматривается при хронических ВЗОМТ и эндометриозе. Морфофункциональные изменения эндометрия, формируемые неспецифическим воспалением и препятствующие нормальной имплантации и плацентации, чаще всего становятся причиной бесплодия или привычного выкидыша при указанных заболеваниях [5–7]. Хроническая активация клеточных и гуморальных воспалительных реакций сопровождается повышенной выработкой биологически активных веществ, обуславливающих нарушения микроциркуляции, экссудацию и отложение фибрина, что формирует соединительнотканые фиброзные спайки [8]. В свою очередь спаечный процесс не только вносит дополнительный вклад в патогенез бесплодия, но и усугубляет выраженность болевых симптомов, сопровождающих избыточную воспалительную реакцию в брюшной полости [9]. Клиническая картина хронических ВЗОМТ и эндометриоза не отражает глубину структурных и функциональных изменений тканей [7, 10]. На основании жалоб, данных осмотра и результатов лабораторно-инструментальной диагностики можно только косвенно судить о выраженности воспаления и риске развития спаечного процесса. Между тем эффективность терапии и достижение ее клинически значимых результатов напрямую зависят от того, удастся ли завершить персистирующую воспалительную ре-



акцию и предотвратить развитие спаек. Это актуализирует поиск новых ресурсов, которые способны оптимизировать лечение заболеваний, ассоциированных с патологическим воспалением.

Клинический случай 1

Пациентка, 29 лет, обратилась к гинекологу с жалобами на боли внизу живота и в пояснице, интенсивность которых прогрессивно нарастала в течение двух дней. Болевые симптомы низкой/умеренной интенсивности периодически беспокоят женщину на протяжении четырех лет.

Анамнез

В анамнезе детских инфекций и хронических заболеваний нет.

Менструации с 13 лет, установились сразу, регулярные, по пять дней через 28 дней, умеренные по кровопотере, безболезненные. С 24 лет после самопроизвольного выкидыша они стали более болезненными и продолжительными (до восьми-девяти дней) за счет кровомазанья в последние дни, с периодическим появлением межменструального кровомазанья. Боль умеренной интенсивности обычно возникала к концу первого дня менструации, купировалась нестероидными противовоспалительными средствами. Последняя менструация началась 11 дней назад, скудные кровянистые выделения сохранялись до момента обращения. Боль, стихнувшая после приема нестероидных противовоспалительных средств, возобновилась на девятый день менструации и нарастала до момента обращения к врачу.

Половая жизнь с 19 лет, в браке с 23 лет. В настоящее время беременность не планирует, контрацепцию не использует.

В 22 года перенесла искусственный аборт на сроке беременности пять недель, выполненный медикаментозным способом.

В 24 года беременность завершилась самопроизвольным выкидышем на сроке 15–16 недель на фоне острого инфекционного заболевания дыхательных путей. По результатам морфологического исследования удаленных из матки тканей диагностирован гнойный децидуит.

Микробиологическое исследование показало хламидийную инфекцию. После инструментального удаления остатков плодного яйца в стационаре получала комплексную антибактериальную и противовоспалительную терапию. По окончании лечения в течение шести месяцев применяла комбинированную гормональную контрацепцию. Во время приема контрацептивных средств чувствовала себя хорошо, но после их отмены ввиду планирования беременности стала замечать болезненность и увеличение продолжительности менструации. В течение года дважды обращалась к врачу из-за появления тазовых болей, не связанных с менструацией, получала амбулаторно антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия с положительным эффектом. Тем не менее полного купирования болевых симптомов не произошло.

В течение года после отмены контрацепции беременность не наступала, после чего было инициировано обследование супружеской пары на предмет бесплодия. В результате установлен трубный фактор бесплодия и предложено экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). В 27 лет после успешного выполнения ЭКО и переноса эмбриона наступила беременность, завершившаяся преждевременными родами на сроке 34 недели. По поводу послеродового эндометрита получала антибактериальную терапию в стационаре. Грудью не кормила. Менструации возобновились через два месяца после родов. Их характер в целом не изменился, но боль в нижних отделах живота и пояснице стала беспокоить чаще и не только в дни менструации.

Результаты обследования

При обращении общее состояние удовлетворительное. Температура тела – 37,1 °С, частота дыхательных движений – 15 в минуту, частота сердечных сокращений – 80 уд/мин, артериальное давление – 123/80 мм рт. ст. Кожные покровы чистые, несколько бледные. Признаков заболеваний нервной, эндокринной, кровеносной, дыхательной, мочевыделительной, костно-мышечной систем и желудочно-кишечного трак-

та не обнаружено. Живот не вздут, равномерно участвует в акте дыхания, безболезненный при наружной пальпации.

Данные гинекологического осмотра: наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по женскому типу. Слизистая оболочка влагалища умеренно гиперемирована, отделяемое обильное, мутное, желтоватого цвета. Шейка матки цилиндрической формы, с явлениями цервицита. Тело матки отклонено кпереди, плотное, ограничено в подвижности, тракции за шейку матки болезненны. Придатки с обеих сторон отечные, болезненные при пальпации. Параметрии не инфильтрированы, патологических образований в малом тазу нет. Во время осмотра проведен забор отделяемого половых путей для микробиологической диагностики. По полученным через двое суток результатам обследования в отделяемом влагалища, окрашенном по Граму, обнаружено повышенное (15–20 в поле зрения) число лейкоцитов, соотношение лейкоцитов к эпителиальным клеткам более чем 1:1, число лактобактерий резко снижено, микрофлора смешанная. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени облигатные патогены не выявлены, состояние биоценоза влагалища оценено как выраженный аэробно-анаэробный дисбиоз. Трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза структурных изменений не обнаружило. Присутствовали косвенные признаки эндометрита и спаечного процесса в малом тазу.

Диагноз

На основании проведенного обследования выставлен клинический диагноз: обострение хронического воспалительного заболевания органов малого таза (эндометрит, сальпингит); смешанный (неспецифический) вагинит; спаечный процесс в малом тазу.

Лечение

Учитывая общее удовлетворительное состояние пациентки и среднетяжелое течение заболевания, было принято решение об амбулаторном

наблюдении и лечении. Эмпирическая антибиотикотерапия (до получения результата микробиологического исследования) включала цефтриаксон 250 мг внутримышечно однократно, доксициклин 100 мг внутрь дважды в день в течение 14 дней, метронидазол 500 мг внутрь дважды в день в течение 14 дней. Для лечения вагинита назначен хлоргексидин в виде вагинальных суппозиторий курсом семь дней с последующим восстановлением лактобациллярной микрофлоры с помощью вагинального введения молочной кислоты. Для купирования тазовой боли рекомендован препарат из группы нестероидных противовоспалительных средств.

С целью профилактики образования спаек пациентка получала лекарственное средство Лонгидаза (бовагиалуронидаза азоксимер) 3000 МЕ в сутки в виде ректальных суппозиторий по одному суппозиторию один раз в день через два дня (интервал между применением препарата 72 часа) общим курсом десять введений.

Повторный визит к врачу был запланирован через три дня или ранее, если самочувствие ухудшится. Пациентка пришла на прием в намеченное время и сообщила об улучшении самочувствия и существенном снижении выраженности боли. При осмотре все основные показатели жизнедеятельности были в пределах нормы, отмечена положительная динамика гинекологического статуса. Рекомендовано продолжить назначенную терапию. Следующий визит состоялся через неделю после начала лечения, при опросе и обследовании имела место положительная динамика. По окончании курса антибиотикотерапии самочувствие женщины хорошее, жалоб нет, по данным осмотра, патологических изменений со стороны органов малого таза не выявлено за исключением сохранения ограниченной подвижности тазовых органов. Курс применения препарата Лонгидаза продлен до 20 ректальных введений.

В течение года дальнейшего наблюдения пациентка сообщала об улучшении характера менструального

цикла: уменьшении длительности менструального кровотечения до семи-восьми дней, снижении интенсивности боли, по поводу которой она уже не принимала нестероидные противовоспалительные средства. В ее планах – беременность с помощью ЭКО.

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует формирование хронического ВЗОМТ после перенесенного инфицированного выкидыша и хламидийной инфекции. В клинической картине у пациентки отмечались характерные признаки заболевания: дисменорея, удлинение менструальных кровотечений, межменструальные кровотечения, рецидивы (обострения) ВЗОМТ [1, 3, 7, 11]. Ассоциация дисменореи и аномальных маточных кровотечений с ВЗОМТ в данном случае очевидна ввиду их причинно-следственной связи с инфекционным поражением. Но эти симптомы были недооценены как самой пациенткой, так и лечащим врачом. Из-за желания забеременеть женщина не придавала значения нарушениям менструального цикла и за год ожидания беременности обращалась к врачу только по поводу эпизодов усиления болей, вызванных обострением хронического воспаления. Очевидно, что причиной двух эпизодов подострых ВЗОМТ была условно патогенная микрофлора влагалища – подобное «смещение акцента» с облигатных патогенов типа *Chlamydia trachomatis* на условно патогенные микроорганизмы характерно для хронического незавершенного воспаления, нарушающего иммунный ответ на инфекцию [12]. Стандартный вариант лечения ВЗОМТ предусматривает прием антибиотиков при каждом остром (первом или повторном) эпизоде [1, 3, 13]. Антибиотикотерапия небеременным женщинам назначается эмпирически (до получения результатов микробиологического исследования) и проводится амбулаторно при легком и среднетяжелом течении заболевания в отсутствие подозрения на острую хирургическую патологию. Обязательно приме-

ние лекарственных средств, спектр антимикробной активности которых включает *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, а также препаратов, направленных на элиминацию анаэробной инфекции.

В представленном клиническом наблюдении пациентка дважды получала такую терапию по поводу обострения хронического ВЗОМТ. Можно ли считать это лечение адекватным с позиций купирования эпизодов острых/субклинических ВЗОМТ? Несомненно, можно. Но в долгосрочной перспективе использование только антибиотиков оказывается недостаточно эффективным при явной персистенции воспалительной реакции, поскольку элиминация инфекционного агента не решает задачи лечения хронического воспаления и предотвращения образования спаек [14, 15].

В реализации спаечного процесса принимает участие патологическое распределение коллагенов 1, 3 и 4-го типа, отражающее перестройку компонентов внеклеточного матрикса и их регуляторов при персистирующем воспалительном повреждении [16]. В качестве триггера стромальных изменений, в норме определяемых триадой «лимфоцит – макрофаг – фибробласт», выступает непосредственно очаг воспаления. Развитие продуктивной фазы воспаления связано со стимуляцией фибробластов продуктами деструкции соединительной ткани и цитокинами, синтезируемыми макрофагами. Продолжительное хроническое воспаление запускает универсальный процесс фиброза, основу которого составляют накопление протеинов внеклеточного матрикса и уплотнение соединительной ткани с формированием рубцовых изменений. Избыточное отложение фибрина ведет к гемодинамическим нарушениям и морфологическим изменениям стромы с нарушением функции органов и тканей. В данном клиническом наблюдении негативным исходом течения хронического ВЗОМТ стало трубное бесплодие [17].

Ответственность за этот неблагоприятный исход следует разделить между медиками и самой пациенткой. Мотивированная



на скорейшее достижение беременности женщина категорически отказывалась от физиолечения, которое могло бы улучшить результаты терапии, но было связано с отсрочкой планирования зачатия. Альтернативного решения вопроса улучшения исходов лечения врачами предложено не было.

После родов (возможно, преждевременные роды и послеродовый эндометрит стали результатом не полностью вылеченной до беременности вагинальной инфекции) симптомы хронического ВЗОМТ (боль и нарушения менструального цикла) вернулись. Очередное обострение стало поводом для обращения к врачу, но на тот момент приоритетом пациентки было не восстановление фертильности, а улучшение качества жизни. В третьем эпизоде также проводилась антибиотикотерапия широкого спектра действия в соответствии с существующими клиническими рекомендациями [1, 13], но вместе с тем было предложено лечение, направленное на предотвращение дальнейших рецидивов ВЗОМТ. Во-первых, в комплекс лечебных мероприятий была включена терапия вагинита с помощью антисептического средства [18, 19]. Следует принимать во внимание, что системная антибиотикотерапия, используемая при ВЗОМТ, не направлена на лечение вульвовагинальной инфекции. Оптимальным вариантом терапии неспецифического вагинита при назначении оральных антибиотиков широкого спектра действия являются антисептики, в частности хлоргексидин. Во-вторых, у женщины с подтвержденным спаечным процессом в малом тазу, результатом которого стала непроходимость маточных труб, необходимо предусмотреть профилактику персистенции воспаления и образования спаек [20]. С большой долей вероятности, данные лечебные мероприятия позволят облегчить боль и предотвратить прогрессирование вторичных повреждений ткани, а следовательно, уменьшить риски неудач программ ЭКО и развития синдрома хронической тазовой боли.

Следует упомянуть положительные свойства комбинированных оральных

контрацептивов в контексте купирования боли и аномальных маточных кровотечений [21]. Надо отметить, что ранее пациентка уже принимала эти препараты после инфицированного выкидыша с позитивным эффектом в отношении характеристик менструального цикла. Однако теперь она не нуждалась в контрацепции, и в частности в применении комбинированных оральных контрацептивов, по причине установленной непроходимости маточных труб. Физические методы лечения тоже оказались неприемлемыми, поскольку женщина не могла выделить время на посещение поликлиники из-за маленького ребенка.

В качестве метода профилактики образования спаек и повышения эффективности лечения была выбрана ферментная терапия препаратом Лонгидаза, назначенным одновременно с антибиотиками. Нужно отметить, что применение ферментных препаратов хорошо сочетается с любыми терапевтическими стратегиями, а поэтому может считаться не альтернативным, а вспомогательным методом лечения хронических воспалительных заболеваний.

При инициации антибиотикотерапии встает вопрос об обеспечении ее максимальной доступности. Очаг повреждения, в том числе инфекционный, ограничивается в пределах здоровых тканей с помощью отложения фибрина в процессе локальной воспалительной реакции [22]. Но данный по сути защитный эффект мешает проникновению антибиотиков и осуществлению их бактерицидного действия. Поэтому подавление избыточного роста соединительной ткани следует считать одной из первоочередных задач лечения ВЗОМТ.

Не допустить гиперплазии соединительной ткани можно с помощью деполимеризации внеклеточного матрикса ферментами типа гиалуронидазы, расщепляющей основной компонент межклеточного вещества – гиалуроновую кислоту. Это мукополисахарид, в состав которого входят ацетилглюкозамин и глюкуроновая кислота, цементирующий

компонент соединительной ткани. Действие гиалуронидазы сводится к распаду гиалуроновой кислоты на составляющие с одновременным уменьшением ее вязкости. Это повышает тканевую и сосудистую проницаемость, облегчает диффузию жидкостей в межклеточном пространстве.

Терапевтический эффект большинства ферментных препаратов невысок из-за их нестабильности и быстрого разрушения в биологических средах, пирогенности, токсичности при парентеральном введении и антигенной чужеродности организму. Стабилизация фермента и улучшение его фармакологических характеристик достигнута путем создания конъюгата гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем азоксимера бромидом, благодаря чему гиалуронидаза приобрела пролонгированную термостабильную форму, устойчивую к денатурации и действию ингибиторов. Важно, что фармакологический носитель обладает собственной биологической активностью, выступая как иммуномодулятор, детоксикант и антиоксидант с противовоспалительными свойствами. Бовгиалуронидаза азоксимер проявляет противотромботические свойства, ослабляет течение острой фазы воспаления, регулирует (повышает или снижает в зависимости от исходного уровня) синтез медиаторов воспаления, повышает гуморальный иммунный ответ и резистентность организма к инфекции. Ферментный компонент препарата решает две важные задачи лечения ВЗОМТ: улучшает проницаемость тканей для антибиотиков и предупреждает избыточное отложение фибрина с исходом в склероз ткани [23]. Вместе с биологически активным носителем азоксимером бовгиалуронидаза становится, таким образом, многофункциональным лекарственным средством, способным подавлять острую фазу воспаления, предотвращать реактивный рост соединительной ткани и вызывать обратное развитие фиброза ткани. Сравнительные исследования эффектов препарата Лонгидаза в комплексной терапии хронического эндометрита, со-

провожающегося образованием внутриматочных сращений, показали противоспаечное действие лекарственного средства при использовании его после разрушения внутриматочных синехий [24]. Доклинические испытания препарата Лонгидаза продемонстрировали его высокую безопасность: отсутствие антигенных свойств, аллергизирующего, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия. Учитывая возможность повышения проникновения препарата в очаг воспаления, лечение препаратом Лонгидаза целесообразно начинать совместно с курсом антибиотиков, назначая один раз в сутки с интервалами в два-три дня (возможно сокращение интервалов в начале терапии в зависимости от тяжести течения заболевания). Применение препарата Лонгидаза одновременно с антибиотиками увеличивает микробиологическую эффективность последних. Сравнение результатов лечения больных хроническим эндометритом в период инфекционного обострения с помощью применения антибиотиков в режиме монотерапии или в комбинации с препаратом Лонгидаза показало, что микробный пейзаж цервикального канала и полости матки достоверно отличался, характеризуя лучший микробиологический исход у больных, получивших комплексную терапию [25]. Был достигнут главный ожидаемый результат использования данного лекарственного средства – долгосрочная ремиссия хронического ВЗОМТ с редукцией симптомов нарушений менструального цикла и тазовой боли.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует правомерность выбранной тактики ведения пациентки с хроническим ВЗОМТ. Поставленные задачи в виде улучшения качества жизни и снижения частоты повторных эпизодов урогенитальной инфекции (рецидивов ВЗОМТ) были выполнены. Ферментная терапия значительно повысила эффективность стандартного курса антибиотиков и снизила интенсивность воспалительной реакции, что выразилось в улучше-

нии характеристик менструального цикла и существенном уменьшении боли.

Клинический случай 2

Пациентка, 27 лет, предъявляет жалобы на отсутствие беременности в течение года регулярной половой жизни без применения контрацепции.

Анамнез

Наследственность неотягощена. В анамнезе детские инфекции, рецидивирующий цистит.

Менструации с 12 лет, установились сразу, по пять-шесть дней через 26–28 дней, умеренные по кровопотере, болезненные с менархе. В настоящее время боль появляется за два-три дня до начала менструального кровотечения, достигает максимума на первый-второй день менструации, исчезает на четвертый день. В середине менструального цикла также возникают болезненные ощущения, иногда в сопровождении скудных сукровичных выделений. Интенсивность боли пациентка оценивает на 4–5 баллов по визуальной аналоговой шкале, во время менструации выраженность симптома может достигать уровня 8 баллов. Для облегчения боли пациентка принимает нестероидные противовоспалительные средства.

Половая жизнь с 20 лет, регулярная. Периодически отмечает болезненность при половом акте. Ранее использовала барьерную контрацепцию, на протяжении года от беременности не предохраняется.

Результаты обследования

По данным гинекологического осмотра, наружные половые органы сформированы правильно, оволощение по женскому типу. Слизистая оболочка влагалища нормальной окраски, складчатость выражена. Шейка матки субконической формы, с эктопией цилиндрического эпителия. Тело матки отклонено кзади, плотное, подвижное, безболезненное при пальпации. Придатки с обеих сторон не определяются, область их безболезненна. Выделения из половых путей светлые.

Спермограмма супруга: нормозооспермия.

Инфекционный и цитологический скрининг не выявил патологических изменений.

При трансвагинальном ультразвуковом исследовании органов малого таза патологических образований не обнаружено, присутствуют косвенные признаки спаечного процесса.

Диагноз

С учетом хронической тазовой боли, регулярного менструального цикла и жалоб на бесплодие пациентке поставлен предварительный диагноз «наружный генитальный эндометриоз», и принято решение о проведении лапароскопии.

При визуальном осмотре органов малого таза обнаружены многочисленные поверхностные очаги эндометриоза в дугласовом пространстве и на обоих яичниках, а также тонкие спайки, частично облитерирующие позадидматочное пространство и вовлекающие в себя яичники и маточные трубы (менее 1/3 поверхности придатков с каждой стороны). Выполнены рассечение спаек, резекция гетеротопий в дугласовом пространстве, сальпингоовариолизис, удаление эндометриоидных очагов на яичниках с помощью углеродного лазера. Морфологическое исследование иссеченных очагов подтвердило эндометриоз.

Клинический диагноз: наружный генитальный эндометриоз II степени распространения; бесплодие первичное; хроническая тазовая боль.

Лечение

Принимая во внимание спаечный процесс, непосредственно после лапароскопии пациентке назначена ферментная терапия препаратом Лонгидаза 3000 МЕ в сутки. Сначала в виде внутримышечных инъекций, содержащих необходимую дозу активного вещества в 2 мл 2%-ного раствора лидокаина. После выписки из стационара – в виде ректальных суппозиторий по одному суппозиторию в день через два дня (интервал между применением препарата 72 часа). Общий курс – 20 инъекций/свечей. Пациентке рекомендовано также введение дидрогестерона



20 мг/сут на 14-й день менструального цикла вплоть до начала очередной менструации. Пациентка была предупреждена, что в случае задержки менструации ей надо сделать тест на беременность и при его положительном результате продолжить использование дидрогестерона, а при отрицательном – отменить препарат до следующей середины цикла. Планировалось, что курс лечения прогестагеном составит шесть месяцев. Если в течение этого срока беременность не наступит, пациентке нужно будет обратиться к врачу для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения. На протяжении всего периода ожидания беременности женщине рекомендовалось принимать витаминно-минеральный комплекс. Через четыре месяца пациентка пришла на прием, чтобы сообщить врачу о задержке менструации и положительном тесте на беременность. Применение прогестагенной терапии продолжено. В последующем при ультразвуковом исследовании констатируется развивающаяся беременность.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует характерную картину наружного генитального эндометриоза, ассоциированного с бесплодием и тазовой болью. Анамнестические данные о дисменорее с менархе и прогрессировании тазовой боли сразу позволяют заподозрить эндометриоз. Существовал ли он изначально или развивался по мере становления менструальной функции, судить трудно. Генетическая предрасположенность, обуславливающая «агрессивное» поведение клеток эндометрия и «вялый» ответ системного иммунитета, на фоне избыточного воспаления [2] и активного неоангиогенеза [26] приводит к тому, что у 10–20% женщин заброс менструальной крови в брюшную полость или иное проникновение эндометриальных клеток в чужую среду завершается эндометриозом. Идиопатическая дисменорея и дисменорея, связанная с эндометриозом, клинически трудно различимы. Но у данной пациентки характери-

стика болевых симптомов склоняет чашу весов в сторону эндометриоза [27]. Прежде всего болевые симптомы не могут считаться дисменореей, поскольку появляются не только в связи с менструацией. Нециклическая тазовая боль в сочетании с диспареунией и менструальной болью дает возможность говорить о хронической тазовой боли, которая определяется как боль в нижних отделах живота и спины продолжительностью не менее двух недель каждого месяца в течение шести и более месяцев [28]. Формирование синдрома хронической тазовой боли происходит в течение относительно длительного времени в результате периферической и центральной сенситизации нервной системы [28]. Постоянные сигналы о наличии повреждения вовлекают в процесс воспаления и сенсибилизируют нервные окончания. Это приводит к развитию аллодинии, при которой неболевые сигналы ощущаются как боль, например нормальные маточные сокращения – как резко болезненные, и гипералгезии, при которой в качестве боли воспринимаются подпороговые болевые сигналы.

Сенсибилизация центральной нервной системы связана с аномальной модуляцией боли [28, 29]. В результате центральной сенситизации болевая зона выходит за пределы первичного очага повреждения. Одновременно нарушение активности антиноцицептивной системы поддерживает статус хронической боли и служит механизмом формирования поведенческих и эмоциональных расстройств, тревоги и депрессии.

Бесплодие, второй по частоте симптом генитального эндометриоза, вызвано хроническим воспалением, нарушающим состав фолликулярной жидкости и перитонеального транссудата, и морфофункциональными изменениями эндометрия [30, 31]. Эти аномалии негативно воздействуют на жизнеспособность гамет, процессы оплодотворения и имплантации. Одновременно спайкообразование, провоцируемое воспалительным статусом в полости малого таза, нарушает топографиче-

скую анатомию тазовых органов, внося дополнительный вклад в снижение фертильности.

Тактика ведения пациентки с бесплодием и хронической тазовой болью предусматривает выполнение лапароскопии на первом этапе обследования ввиду высокой вероятности наличия эндометриоза [32, 33]. Все обнаруженные во время лапароскопии очаги эндометриоза должны быть удалены, поскольку это повышает частоту наступления беременности и ослабляет выраженность болевых симптомов [34]. Вместе с тем следует принимать во внимание роль спаечного процесса как в снижении фертильности, так и в формировании хронической тазовой боли [35], а кроме того, риск повышенного образования спаек в результате хирургической интервенции [9].

Риск спайкообразования высок при любой гинекологической операции, но заболевания, сопровождающиеся избыточным воспалением, практически неизбежно связаны с послеоперационным спаечным процессом [36]. В данном клиническом наблюдении ультразвуковое исследование продемонстрировало косвенные признаки спаек в малом тазу еще до хирургического вмешательства, что необходимо было учесть в планировании раннего послеоперационного ведения пациентки.

Профилактика спайкообразования входит в программу любого оперативного лечения и может варьироваться в разных областях хирургической практики [37]. Предотвращение развития послеоперационного спаечного процесса у больных эндометриозом возможно с помощью многих методов, включая противоспаечные барьеры, противовоспалительные средства и гормональную терапию [20, 38–42]. Выбор профилактики спайкообразования определяется как интраоперационной ситуацией, так и общими задачами лечения. В частности, у данной пациентки во время операции были обнаружены множественные поверхностные имплантаты, но очагов глубокого инфильтративного эндометриоза не выявлено. В подобном случае использование противовоспа-

ечных барьеров лишено смысла [43]. Послеоперационная гормональная терапия способна уменьшить риск прогрессирования спаечного процесса, но эффективность противовоспалительного действия гормонов зависит от режима их применения и доказана для аналогов гонадолиберина и непрерывного приема прогестинов [32]. В нашем случае пациентка планировала беременность, и, согласно существующим клиническим рекомендациям, ей необходимо было предоставить возможность 6–12-месячного ожидания спонтанного зачатия после хирургического диагностирования и лечения эндометриоза [32]. Любая непрерывная гормонотерапия эндометриоза подавляет овуляцию и не должна назначаться при планировании беременности женщинам с на-

ружным генитальным эндометриозом II степени распространения.

В данном клиническом случае была выбрана тактика ожидания беременности при прогестагенной поддержке с единственно возможным вариантом профилактики прогрессирования спаечного процесса в виде применения препарата Лонгидаз. Результативность такого лечебного подхода доказало наступление клинической беременности через четыре месяца после проведенной операции.

Заключение

Представленные клинические наблюдения демонстрируют дополнительные возможности лечения заболеваний, связанных с хроническим воспалением и его негативными последствиями в виде об-

разования спаек. Необходимость профилактики спаечного процесса продиктована практическими задачами улучшения качества жизни и восстановлением фертильности больных хроническими ВЗОМТ или эндометриозом. Возможности ферментной терапии еще не до конца раскрыты. Проводятся исследования, позволяющие утверждать, что бовгиалуронидаза воздействует не только на межклеточный субстрат соединительной ткани, но и на бактериальные биопленки, нарушая их структуру и тем самым улучшая исходы антибиотикотерапии. Лонгидазу, препарат с доказанной эффективностью и высокой степенью безопасности, следует шире использовать при лечении гинекологических заболеваний, ассоциированных с воспалением. 📌

Литература

1. Ross J., Guaschino S., Cusini M., Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease // *Int. J. STD AIDS*. 2018. Vol. 29. № 2. P. 108–114.
2. Lousse J.C., Langendonck A.V., Defrere S. et al. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease // *Front. Biosci*. 2012. Vol. 4. № 1. P. 23–40.
3. Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Дворников А.С. Современные представления о воспалительных заболеваниях органов малого таза: обзор литературы // *Гинекология*. 2016. Т. 18. № 3. С. 4–8.
4. Адамян Л.В., Сонова М.М., Тихонова Е.С. и др. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза // *Проблемы репродукции*. 2011. Т. 17. № 6. С. 78–81.
5. Kitaya K., Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis // *Am. J. Reprod. Immunol*. 2011. Vol. 66. № 5. P. 410–415.
6. Smith M., Hagerty K.A., Skipper B., Bocklage T. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007 // *Int. J. Gynecol. Pathol*. 2010. Vol. 29. № 1. P. 44–50.
7. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages // *Fertil. Steril*. 2011. Vol. 95. № 3. P. 1156–1158.
8. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики // *Проблемы репродукции*. 2009. Т. 15. № 3. С. 36–44.
9. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery: a committee opinion // *Fertil. Steril*. 2013. Vol. 99. № 6. P. 1550–1555.
10. Cicinelli E., Tinelli R., Lepera A. et al. Correspondence between hysteroscopic and histologic findings in women with chronic endometritis // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2010. Vol. 89. № 8. P. 1061–1065.
11. Heller D.S. Pathologic basis for abnormal uterine bleeding with organic uterine pathologies // *Menopause*. 2011. Vol. 18. № 4. P. 412–415.
12. Глухова Е.В., Шаховская И.Н. Микробиологическая характеристика биотопов репродуктивного тракта при эндометрите // *Тольяттинский медицинский консилиум*. 2011. № 1–2. С. 38–44.
13. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. М.: Деловой экспресс, 2012.
14. Шуришалина А.В. Оптимизация тактики ведения пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза // *Гинекология*. 2012. Т. 14. № 2. С. 32–35.
15. Roongsitthichai A., Srisuwatanasagul S., Koonjaenak S., Tummaruk P. Expression of cyclooxygenase-2 in the endometrium of gilts with different stages of endometritis // *J. Vet. Med. Sci*. 2011. Vol. 73. № 11. P. 1425–1431.
16. Shavell V.I., Saed G.M., Diamond M.P. Review: cellular metabolism: contribution to postoperative adhesion development // *Reprod. Sci*. 2009. Vol. 16. № 7. P. 627–634.
17. Coughlan C., Li T.C. An update on surgical management of tubal disease and infertility // *Obstet. Gynecol. Reprod. Med*. 2011. Vol. 21. № 10. P. 273–280.
18. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Неспецифические вульвовагиниты: возможности локальной терапии // *Эффективная фармакотерапия*. 2013. № 36. С. 48–53.
19. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge // *Int. J. STD AIDS*. 2018. Vol. 29. № 13. P. 1258–1272.
20. Diamond M.P., Wexner S.D., di Zereg G.S. et al. Adhesion prevention and reduction: current status and future recommendations of a multinational interdisciplinary consensus conference // *Surg. Innov*. 2010. Vol. 17. № 3. P. 183–188.



Счастье
в продолжении!

СОХРАНИТЕ СПОСОБНОСТЬ К МАТЕРИНСТВУ – НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ СПАЕК КАК МОЖНО РАНЬШЕ

Причиной женского бесплодия может стать спаечный процесс, развивающийся уже с 3-го дня воспаления в органах малого таза. Согласно современным клиническим рекомендациям при первых признаках ВЗОМТ необходимо включать препарат Лонгидаза® в схемы комплексной терапии вместе с антибактериальными препаратами.¹⁻³



РУ: ЛС-000764 от 07.05.2010 г
РУ: ЛСР-00294007 от 01.10.2007 г

- ☞ Препятствует развитию фиброза⁴
- ☞ Снижает выраженность спаечного процесса в 3-5 раз⁵
- ☞ Увеличивает эффективность комплексной терапии ВЗОМТ⁶
- ☞ Повышает шансы женщины на беременность в 3 раза^{**5}

Телефон горячей линии: +7 (495) 410-66-34

www.longidaza.ru

* ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза.

** При комплексном лечении трубно-перитонеального бесплодия.

1. Гинекология: Национальное руководство / Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Манухина И.Б., Радзинского В.Е. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 461. 2. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем: Руководство для врачей / Кисина В.И., Забиров К.И., Гущин А.Е.; под ред. Кисиной В.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 219–220. 3. Акушерская агрессия, v.2.0/ Радзинский В.Е. М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2017; 257, 749. 4. Смирнова Л.Е., Умаханова М.М., Торчинов А.М. Современные взгляды на спаечные процессы в брюшной полости при трубно-перитонеальном бесплодии. Акушерство и гинекология, 2016; 11: 148–152. 5. Петрович Е.А., Манухин И.Б. Инновационный подход к лечению трубно-перитонеального бесплодия. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2010; 9 (6): 5–10. 6. Трошина Н.А., Долгушин И.И., Долгушина В.Ф. с соавт. Микробиологическая эффективность препарата на основе гиалуронидазы у пациенток с хроническим эндометритом и миомой матки. Гинекология. 2015; 17 (6).

На правах рекламы

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

21. Schindler A.E. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives // *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 11. № 1. P. 41–47.
22. Rizzo A., Spedicato M., Mutinati M. et al. Peritoneal adhesions in human and veterinary medicine: from pathogenesis to therapy // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2010. Vol. 32. № 3. P. 481–494.
23. Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии // *Лечащий врач.* 2012. № 11. С. 35–40.
24. Царькова М.А., Семенцова Н.А. Новый подход к комплексной терапии патологии эндометрия // *Гинекология.* 2014. Т. 16. № 5. С. 47–50.
25. Трошина Н.А., Долгушин И.И., Долгушина В.Ф. и др. Микробиологическая эффективность препарата на основе гиалуронидазы у пациенток с хроническим эндометритом и миомой матки // *Гинекология.* 2015. Т. 17. № 6. С. 42–45.
26. 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.
27. Chapron C., Santulli P., Steuli I. et al. I065 Endometriosis: causes of pain // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2012. Vol. 119. № S3. P. S177.
28. Gunter J. Neurobiology of chronic pelvic pain // *Chronic pelvic pain* / ed. by P. Vercellini. London: Blackwell Publishing, 2011. P. 1–6.
29. Craig K.D., Versloot J., Goubert L. et al. Perceiving pain in others: automatic and controlled mechanisms // *Pain.* 2010. Vol. 11. № 2. P. 101–108.
30. Takebayashi A., Kimura F., Kishi Y. et al. The association between endometriosis and chronic endometritis // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. № 2. ID e88354.
31. Laganà A.S., Sturlese E., Retto G. et al. Interplay between misplaced Mullerian-derived stem cells and peritoneal immune dysregulation in the pathogenesis of endometriosis // *Obstet. Gynecol. Int.* 2013. Vol. 2013. ID 527041.
32. Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis // *Hum. Reprod.* 2014. Vol. 29. № 3. P. 400–412.
33. Richardson W.S., Stefanidis D., Chang L. et al. The role of diagnostic laparoscopy for chronic abdominal conditions: an evidence-based review // *Surg. Endosc.* 2009. Vol. 23. № 9. P. 2073–2077.
34. Duffy J.M., Arambage K., Correa F.J. et al. Laparoscopic surgery for endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 4. CD011031.
35. Koninckx P.R., Corona R., Timmerman D. et al. Peritoneal full-conditioning reduces postoperative adhesions and pain: a randomised controlled trial in deep endometriosis surgery // *J. Ovarian Res.* 2013. Vol. 6. № 1. ID 90.
36. Pados G., Venetis C.A., Almaloglou K., Tarlatzis B.C. Prevention of intraperitoneal adhesions in gynaecological surgery: theory and evidence // *Reprod. BioMed. Online.* 2010. Vol. 21. № 3. P. 290–303.
37. Kamel R.M. Prevention of postoperative peritoneal adhesions // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 150. № 2. P. 111–118.
38. Ahmad G., Mackie F.L., Iles D.A. et al. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 7. CD001298.
39. Ahmad G., O'Flynn H., Hindocha A., Watson A. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 4. CD000475.
40. Aysan E., Bektas H., Ersoz F. et al. Effects of contractubex on the prevention of postoperative peritoneal adhesion // *J. Surg. Res.* 2010. Vol. 164. № 2. P. 193–197.
41. Imai A., Suzuki N. Topical non-barrier agents for postoperative adhesion prevention in animal models // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 149. № 2. P. 131–135.
42. Pergialiotis V., Prodromidou A., Karampetsou N. et al. Ovarian suspension for adhesion prevention during laparoscopic excision of severe pelvic endometriosis and endometrioma excision: a systematic review // *Gynecol. Surg.* 2016. Vol. 13. № 4. P. 445–450.
43. Tulandi T., Closon F., Czuzoj-Shulman N., Abenhaim H. Adhesion barrier use after myomectomy and hysterectomy: rates and immediate postoperative complications // *Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 127. № 1. P. 23–28.

Enzyme Preparations in the Treatment of Inflammatory Diseases in Women (Clinical Observations)

I.V. Kuznetsova, MD, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina V. Kuznetsova, ms.smith.ivk@gmail.com

Inflammatory diseases of the pelvic organs occupy one of the leading places in the structure of gynecological diseases. The formation of chronic inflammation after elimination of the pathogen in the final end leads to the decrease in fertility, the development of chronic pelvic pain syndrome and the risk of repeated episodes of the pelvic organs inflammatory diseases. Non-infectious causes of inflammation are most often associated with endometriosis, as well associated with decreased fertility and the development of chronic pelvic pain syndrome. One of the reasons for the negative outcomes of inflammation is the adhesive process in the pelvis. Therefore, the preventing the development of adhesions is the necessary component of the treatment of infectious and non-infectious diseases associated with inflammation. Among the various methods for prevention of adhesion formation deserving attention is enzyme therapy aimed at activation of fibrinolysis. The article presents two clinical observations of the use of bovine hyaluronidase in order to improve the clinical outcomes of diseases associated with the high risk of adhesions developing.

Key words: inflammatory diseases of the pelvic organs, endometriosis, inflammation, adhesions, chronic pelvic pain, infertility, bovine hyaluronidase



Научно-практические школы ФГБНУ «НИИ АГир им. Д.О. Отта»

Санкт-Петербург

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии
и репродуктологии им. Д.О. Отта

Менделеевская линия, д. 3

27—28
М А Р Т А

Научно-практическая школа
«Гинекологическая эндокринология – от науки к практике»

Основные тематики

- «Большие» синдромы в гинекологической эндокринологии
- Дисфункция (недостаточность) яичников: общие принципы диагностики и преодоления
- Рациональное питание, ожирение, дефицит массы тела: тактика ведения пациентов
- Менопаузальная гормональная терапия
- Гиперпластические процессы органов репродуктивной системы

05—06
И Ю Л Я

Научно-практическая школа
«Современная стратегия ведения пар с репродуктивными
потерями (невынашивание беременности, неудачи ЭКО)»

16—17
О К Т Я Б Р Я

Научно-практическая школа
«Фертильность и стерильность: взгляд андрологов и
репродуктологов на проблему XXI века»

Организаторы



Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение «Научно-
исследовательский институт акушерства,
гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»



Общество акушеров-гинекологов
Санкт-Петербурга
и Северо-Западного региона

Контактные данные:

Марина Иванова — координатор проекта

Тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 207

Моб +7 (926) 698-15-40

E-mail: info@ottschool.ru

¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр акушерства,
гинекологии
и перинатологии
им. акад. В.И. Кулакова,
Москва

² Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Сочетание предменструального синдрома и дисменореи у молодых женщин: особенности ведения

Е.В. Уварова, д.м.н., проф.^{1,2}, Е.П. Хащенко, к.м.н.¹, В.Р. Юсубова²

Адрес для переписки: Елена Витальевна Уварова, elena-uvanova@yandex.ru

Для цитирования: Уварова Е.В., Хащенко Е.П., Юсубова В.Р. Сочетание предменструального синдрома и дисменореи у молодых женщин: особенности ведения // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 7. С. 24–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-7-24-28

В статье отражены известные на сегодняшний день патогенетические механизмы предменструального синдрома и первичной дисменореи, которые представлены главным образом влиянием половых гормонов на синтез простагландинов и различные физиологические процессы и системы организма, в том числе нейрогормональную и ренин-ангиотензин-альдостероновую. Изменение реактивности этих систем в ответ на колебания половых гормонов во время менструального цикла и повышенная чувствительность самого организма могут способствовать появлению симптомов предменструального синдрома и первичной дисменореи. Следовательно, нарушение гомеостаза и недостаточная адаптация могут быть ключевыми механизмами, лежащими в основе этих состояний. В статье отмечается, что применение микродозированного комбинированного орального контрацептива, содержащего этинилэстрадиол 20 мкг, дроспиренон 3 мг и левомефолат кальция (Метафолин®) 451 мкг, по данным современной литературы, позволяет снизить выраженность проявлений предменструального синдрома и первичной дисменореи, воздействуя на уровень нейротрансмиттеров и нормализуя гормональный фон.

Ключевые слова: предменструальный синдром, предменструальное дисфорическое расстройство, первичная дисменорея, комбинированные оральные контрацептивы, дроспиренон, этинилэстрадиол, фолиевая кислота

Введение

Сегодня многие молодые женщины реагируют на предменструальный период и саму менструацию негативно из-за ассоциаций с неприятными симптомами синдрома предменструального напряжения и/или первичной дисменореи. Синдром предменструального напряжения, или предменструальный синдром (ПМС), и первичная дисменорея – социально значимые

гинекологические проблемы. Они негативно сказываются на качестве жизни и работоспособности молодых женщин, поскольку снижают производительность труда и повышают число случаев невыхода на работу/учебу и обращения за медицинской помощью. Все это приводит к значительным экономическим потерям [1]. Сведения о распространенности ПМС и первичной дисменореи

весьма ограничены и недооценены, многие случаи остаются незарегистрированными. Как правило, это связано с тем, что женщины считают предменструальные симптомы и менструальную боль нормальной частью менструального цикла и «тяжелой женской ношей», а не патологическим состоянием, даже если имеющиеся симптомы существенно отражаются на качестве их жизни. По данным одних источников, распространенность ПМС и первичной дисменореи колеблется от 10 до 90% [2], а по данным других – от 45 до 95% [3]. Нужно отметить, что между ПМС и дисменореей есть определенная взаимосвязь. М. Katimura и соавт. установили, что чем тяжелее были проявления первичной дисменореи, тем выше распространенность симптомов ПМС и предменструального дисфорического расстройства (ПМДР), причем их тяжесть напрямую коррелировала с тяжестью первичной дисменореи [4]. Аналогичные данные были получены М. Steiner и соавт., которые зарегистрировали высокую частоту первичной дисменореи у девушек-подростков с ПМС (рис. 1) [5]. Причины, по которым дисменорея и ПМС часто сопутствуют друг другу, точно неизвестны. Однако можно предложить, что их объединяют общие этиологические механизмы, включая возможную роль простагландинов. Кроме того, не следует пренебрегать влиянием психосоциальных факторов.



Боль, которая ощущается при дисменорее, провоцирует появление негативных мыслей, которые еще больше усиливают выраженность предменструальных симптомов.

Предменструальный синдром

ПМС – сложный циклический симптомокомплекс психоэмоциональных, вегетососудистых и обменно-эндокринных нарушений, который возникает у некоторых женщин во время поздней лютеиновой фазы менструального цикла и исчезает после начала менструации [6]. Тяжелая форма ПМС классифицируется как ПМДР.

К физическим симптомам ПМС относятся головные боли, болезненность груди, вздутие живота, периферические отеки и общая слабость. Психологические или поведенческие расстройства при ПМС включают раздражительность, перепады настроения, плаксивость, тягу к еде, расстройства сна, беспокойство и депрессивное настроение. По данным исследования, у большинства девушек наблюдаются как психоэмоциональные, так и физические симптомы (рис. 2). Предменструальные симптомы снижают эффективность или продуктивность работы (52,9%), ухудшают социальную жизнь (24,5%) и отношения с коллегами или семьей (23,1%) [4].

Этиология и патогенез ПМС до сих пор остаются неизвестными. Однако есть предположения о возможных причинах возникновения предменструальных симптомов, в числе которых называются гормональные изменения, нарушение баланса нейротрансмиттеров, диеты, стресс и образ жизни [7, 8]. Согласно популярному сегодня мнению, в развитии ПМС и ПМДР значимую роль играет повышенная чувствительность к циклическим колебаниям уровня половых гормонов, что может обуславливать изменение настроения, поведенческие и соматические симптомы. При этом уровни половых гормонов у женщин, отмечающих данные симптомы, как правило, соответствуют референсным значениям [9].

Особое место в патогенезе ПМС и ПМДР отводится влиянию серотонина – центрального нейромедиатора, участвующего в регуляции настроения и поведения. Согласно научным исследованиям, для женщин с ПМС/ПМДР в отличие от здоровых женщин без симптомов характерны атипичная серотонинергическая передача и более низкая плотность рецепторов транспортера серотонина. Прием ингибиторов обратного захвата серотонина и другие методы лечения, повышающие уровень серотонина, например применение средств, действующих как высвобождающие серотонин агенты, облегчают предменструальные симптомы [10–13]. Кроме того, предполагается, что, оказывая влияние на серотонинергическую передачу, половые стероиды, в первую очередь прогестерон, могут опосредованно воздействовать на поведение.

Первичная дисменорея

Дисменорея, или менструальная боль, – наиболее распространенный менструальный симптом среди девочек-подростков и молодых женщин. У большинства женщин репродуктивного периода, страдающих первичной дисменореей, наблюдается болезненные менструации при нормальной анатомии таза и отсутствии органических причин. Первичная дисменорея, как правило, начинается в подростковом возрасте с наступлением менархе или вскоре после него (через 6–12 месяцев), когда появляются овуляторные циклы [14]. При первичной дисменорее боль обычно имеет весьма предсказуемые временные рамки – она возникает непосредственно перед менструацией или в ее начале и длится от 8 до 72 часов, достигая максимальной интенсивности в течение первого или второго дня менструации [15]. Боль преимущественно локализуется в нижней части живота, но также может распространяться на спину и бедра. Кроме того, боль часто сопровождается такими системными симптомами, как тошнота, рвота, диарея, усталость и бессонница [3].

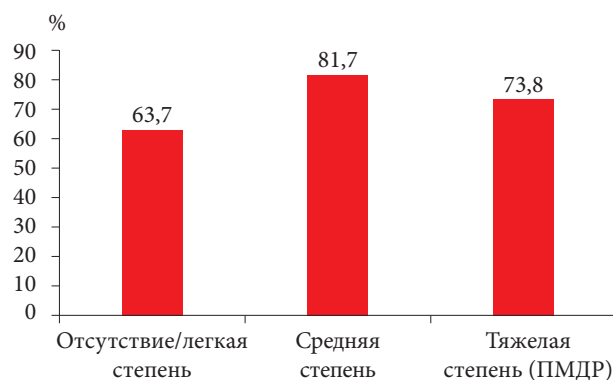


Рис. 1. Распространенность первичной дисменореи у девушек с различной степенью тяжести ПМС



Рис. 2. Распространенность психоэмоциональных и физических симптомов у женщин с ПМС

Наиболее распространенное объяснение первичной дисменореи – простагландиновая теория, согласно которой возникновение этого состояния связывают с чрезмерной продукцией простагландинов эндометрием матки. Во время десквамации функционального слоя эндометрия матки происходит активный выброс простагландинов из распадающихся эндометриальных клеток. Простагландины в свою очередь усиливают сократимость миометрия, приводя к его ишемии и в конечном итоге к боли. Простагландины, как известно, оказывают широкий спектр биологического влияния на разнообразные физиологические и патологические процессы, включая боль, воспаление, температуру тела и регуляцию сна. Однако синтез простагландинов ограничен доступностью арахидоновой кислоты и ее предшественников. Арахидоновая кислота

образуется из фосфолипидов с помощью лизосомального фермента фосфолипазы A_2 .

Стабильность лизосомальной активности регулируется несколькими факторами, одним из которых является уровень прогестерона. Так, при высоких уровнях прогестерона наблюдается стабилизация активности лизосом, а при низких уровнях – дестабилизация активности лизосом. Регрессия желтого тела в поздней лютеиновой фазе менструального цикла сопровождается уменьшением уровня прогестерона. В результате устраняется стабилизирующий эффект гормона в отношении лизосом эндометрия, происходят высвобождение фосфолипазы A_2 и гидролиз фосфолипидов клеточной мембраны, таким образом обеспечивается синтез арахидоновой кислоты. Наличие свободной арахидоновой кислоты вместе с внутриклеточным разрушением и травмой ткани во время менструации способствуют выработке простагландинов [3]. О повышении уровня простагландинов в лютеиновой фазе у женщин с дисменореей свидетельствуют результаты многочисленных исследований [16]. Кроме того, между выраженностью первичной дисменореи и количеством высвобождаемых простагландинов имеется положительная корреляция. Еще одним подтверждением простагландиновой теории первичной дисменореи может служить тот факт, что подавление синтеза простагландинов приводит к эффективному облегчению боли [17–19]. Распространено мнение, что первичная дисменорея возникает только при овуляторных менструальных циклах, когда в лютеиновой фазе прогестерон воздействует на эндометрий. Однако в одном исследовании были получены данные об отсутствии различий в выраженности менструальных симптомов, включая боль, между овуляторными и ановуляторными менструальными циклами у женщин с первичной дисменореей [20]. В этой связи можно предположить, что в патогенезе дисменореи играет роль не столько

уровень прогестерона, сколько возможные изменения чувствительности организма к нему на рецепторном уровне.

Повторяющаяся из раза в раз менструальная боль может способствовать формированию повышенной болевой чувствительности центрального генеза. Центральная сенсibilизация определяется как ненормальное усиление боли механизмами центральной нервной системы и, следовательно, представляет собой состояние, при котором реакция на нормальные периферические раздражители значительно усиливается. Все это приводит к фиксированным структурным и функциональным изменениям путей проведения афферентных сигналов неблагоприятного организма и формированию патологических локусов головного мозга, усиливающих эмоциональную составляющую боли при отсутствии повреждения тканей, воспаления или поражения нервной системы [21, 22].

Предменструальный синдром и первичная дисменорея: взаимосвязь и методы коррекции

Лечение при ПМС и первичной дисменорее должно быть направлено на оба состояния, и в этом случае методом выбора может стать гормональная терапия. Так, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) подавляют овуляцию и соответственно лютеиновую фазу менструального цикла, тем самым стабилизируя уровень гормонов, уменьшая толщину эндометрия и секрецию простагландинов.

При предменструальных симптомах следует обратить внимание на КОК, содержащие дроспиренон. Дроспиренон, будучи дериватом спиронолактона, блокирует минералкортикоидные рецепторы и предупреждает гормонозависимую задержку жидкости, уменьшая тем самым вероятность появления периферических отеков [23]. В то же время уникальность вещества заключается в его способности активировать прогестероновые рецепторы и обеспечивать выраженное гестагенное

действие, но без разнообразных побочных эффектов нативного прогестерона. Многочисленные исследования свидетельствуют о положительном опыте назначения при ПМС КОК, содержащего этинилэстрадиол 20 мкг и дроспиренон 3 мг, в режиме 24/4, который за счет укороченного безгормонального интервала может выраженнее уменьшать колебание гормонов.

В четырех рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях у пациенток, принимавших КОК с этинилэстрадиолом 20 мкг и дроспиреноном 3 мг в режиме 24/4, уменьшалась выраженность симптомов ПМДР [24–27]. Кроме того, согласно результатам, полученным Т. Takeda и соавт., прием комбинированного препарата (этинилэстрадиол 20 мкг + дроспиренон 3 мг) с целью контрацепции и облегчения ПМС также положительно влиял на симптомы первичной дисменореи [8]. G. Uysal и соавт. констатировали, что комбинация «этинилэстрадиол 20 мкг + дроспиренон 3 мг» существенно улучшала состояние пациенток с тяжелой дисменореей [28]. По данным R. Machado и соавт., использование КОК, содержащих 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, продемонстрировало высокую эффективность в отношении клинических симптомов ПМС и дисменореи, в том числе первично обнаруженной в раннем репродуктивном возрасте [29].

Сегодня на российском фармацевтическом рынке доступен препарат Джес® Плюс, который содержит этинилэстрадиол 20 мкг, дроспиренон 3 мг, левомефолат кальция (Метафолин®) 451 мкг. Левомефолат кальция представляет собой биологически активную форму фолата. Его кислотная форма по структуре идентична естественному L-5-метилтетрагидрофолату – основной фолатной форме, содержащейся в пище [30]. 5-метилтетрагидрофолат – источник метильных групп для превращения гомоцистеина в метионин. Так происходит утилизация гомо-



цистеина, который в количествах, превышающих физиологические нормы, становится токсичным [31].

Согласно некоторым данным, накопление избыточного уровня гомоцистеина и недостаток метионина вследствие дефицита фолатов могут быть одной из причин депрессивного настроения. Дефицит фолатов ассоциируется с психоэмоциональными нарушениями, в том числе депрессивным настроением, апатией, усталостью, инсомнией, раздражительностью, трудностями с концентрацией внимания и др. [32, 33]. Указанные симптомы характерны и для ПМС, в том числе ПМДР. В этой связи можно предположить, что помимо прочих факторов они могут быть обусловлены низким уровнем фолатов, который в той или иной мере наблюдается у 90% женщин репродуктивного возраста [10–12, 34].

Левомефолат кальция не только используется в прекоцепционной подготовке с целью профилактики дефекта нервной трубки плода, но и обладает другими полезны-

ми свойствами. В частности, он положительно влияет на менструальную функцию молодых женщин, опосредованно воздействуя на ряд биохимических реакций. Фолаты тесно связаны с синтезом в центральной нервной системе нейротрансмиттеров (серотонина, мелатонина, норэпинефрина и дофамина [34]), которые играют немаловажную роль в регуляции психического и физического состояния женщины, в том числе регуляции менструального цикла. Фолаты также являются коэнзимами для триптофан- и тирозингидроксилаз. Следовательно, одной из точек приложения левомефолата кальция будет реакция превращения триптофана в 5-гидрокси-триптофан в цепочке биосинтеза нейромедиатора серотонина и мелатонина [31, 34].

Заключение

Несмотря на многочисленные исследования, значительную распространенность и социальную значимость ПМС и первичной дисменореи, сохраняются трудности в своевременном выявлении

этих состояний и ранней патогенетически обоснованной терапии, поскольку зачастую и женщины, и врачи не придают особого значения имеющимся симптомам. Указанные заболевания могут прогрессировать, в дальнейшем приводя к репродуктивным и аффективным нарушениям. На основании данных литературы можно сделать вывод о том, что КОК, содержащие дроспиренон и левомефолат кальция, могут быть рекомендованы женщинам, нуждающимся в контрацепции и страдающим не только от ПМС, но и от первичной дисменореи. По результатам современных исследований, клинический эффект отмечается при воздействии на звенья патогенеза формирования симптомов ПМС и первичной дисменореи, устранении колебания уровней половых гормонов и влияния на обмен нейромедиаторов (серотонина и дофамина), а также определенных аминокислот (гомоцистеина и метионина). 

Статья опубликована при поддержке компании «Байер».

Литература

1. Ju H., Jones M., Mishra G.D. Premenstrual syndrome and dysmenorrhea: symptom trajectories over 13 years in young adults // *Maturitas*. 2014. Vol. 78. № 2. P. 99–105.
2. Rapkin A.J., Winer S.A. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: quality of life and burden of illness // *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2009. Vol. 9. № 2. P. 157–170.
3. Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review // *Hum. Reprod. Update*. 2015. Vol. 21. № 6. P. 762–778.
4. Kitamura M., Takeda T., Koga S. et al. Relationship between premenstrual symptoms and dysmenorrhea in Japanese high school students // *Arch. Women's Ment. Health*. 2012. Vol. 15. № 2. P. 131–133.
5. Steiner M., Peer M., Palova E. et al. The premenstrual symptoms screening tool revised for adolescents (PSST-A): prevalence of severe PMS and premenstrual dysphoric disorder in adolescents // *Arch. Women's Ment. Health*. 2011. Vol. 14. № 1. P. 77–81.
6. Yonkers K.A., O'Brien P.S., Eriksson E. Premenstrual syndrome // *Lancet*. 2008. Vol. 371. № 9619. P. 1200–1210.
7. Grady-Welky T.A. Clinical practice. Premenstrual dysphoric disorder // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. № 5. P. 433–438.
8. Takeda T., Kondo A., Koga S. et al. Effectiveness of ethinyl-estradiol/drospirenone for premenstrual symptoms in Japanese patients with dysmenorrhea: open-label pilot study // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2015. Vol. 41. № 10. P. 1584–1590.
9. Halbreich U. The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes // *Psychoneuroendocrinology*. 2003. Vol. 28. Suppl. 3. P. 55–99.
10. Mishra S., Marwaha R. Premenstrual dysphoric disorder // www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532307.
11. Eriksson O., Wall A., Marteinsdottir I. et al. Mood changes correlate to changes in brain serotonin precursor trapping in women with premenstrual dysphoria // *Psychiatry Res.* 2006. Vol. 146. № 2. P. 107–116.
12. Inoue Y., Terao T., Iwata N. et al. Fluctuating serotonergic function in premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome: findings from neuroendocrine challenge tests // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2007. Vol. 190. № 2. P. 213–219.
13. Obeidat B.A., Alchalabi H.A., Abdul-Razzak K.K., Al-Fararas M.I. Premenstrual symptoms in dysmenorrheic college students: prevalence and relation to vitamin D and parathyroid hormone levels // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2012. Vol. 9. № 11. P. 4210–4222.
14. ACOG Committee Opinion No. 760: Dysmenorrhea and endometriosis in the adolescent // *Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 132. № 6. P. e249–e258.
15. Harel Z. Dysmenorrhea in adolescent // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008. Vol. 1135. P. 185–195.

16. Dawood M.Y. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management // *Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 108. № 2. P. 428–441.
17. Patel J.C., Patel P.B., Acharya H. *et al.* Efficacy and safety of lornoxicam vs ibuprofen in primary dysmenorrhea: a randomized, double-blind, double dummy, active-controlled, cross over study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015. Vol. 188. P. 118–123.
18. Feng X., Wang X. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: a network meta-analysis // *Mol. Pain.* 2018. Vol. 14. ID 1744806918770320.
19. Camlibel M., Erdur B., Yilmaz A. *et al.* Comparison of the effects of piroxicam and diclofenac sodium as treatments for primary dysmenorrhea // *Med. Sci. Monit.* 2019. Vol. 25. P. 157–164.
20. Espín López L., Carrillo Verdejo E., González Javier F. *et al.* Incidence of anovulatory menstrual cycles among dysmenorrheic and non-dysmenorrheic women: effects on symptomatology and mood // *Psicothema.* 2010. Vol. 22. № 4. P. 654–658.
21. Woolf C.J. Central sensitization: uncovering the relation between pain and plasticity // *Anesthesiology.* 2007. Vol. 106. № 4. P. 864–867.
22. Dickenson A. The neurobiology of chronic pain states // *AICM.* 2016. Vol. 17. № 9. P. 436–439.
23. Regidor P.A., Schindler A.E. Antiandrogenic and antiminer-
alocorticoid health benefits of COC containing newer pro-
gestogens: dienogest and drospirenone // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8. № 47. P. 83334–83342.
24. Yonkers K.A., Brown C., Pearlstein T.B. *et al.* Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106. № 3. P. 492–501.
25. Pearlstein T.B., Bachmann G.A., Zacur H.A., Yonkers K.A. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation // *Contraception.* 2005. Vol. 72. № 6. P. 414–421.
26. 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.
27. Marr J., Niknian M., Shulman L.P., Lynen R. Premenstrual dysphoric disorder symptom cluster improvement by cycle with the combined oral contraceptive ethinylestradiol 20 mcg plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen // *Contraception.* 2011. Vol. 84. № 1. P. 81–86.
28. Uysal G., Akkaya H., Cagli F. *et al.* A comparison of two different oral contraceptives in patients with severe primary dysmenorrhea // *J. Obstet. Gynaecol.* 2018. Vol. 38. № 6. P. 828–832.
29. Machado R.B., Pompei L.M., Badalotti M. *et al.* Effects of an extended flexible regimen of an oral contraceptive pill containing 20 µg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone on menstrual-related symptoms: a randomised controlled trial // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2017. Vol. 22. № 1. P. 11–16.
30. Rapkin R.B., Creinin M.D. The combined oral contraceptive pill containing drospirenone and ethinyl estradiol plus levomefolate calcium // *Expert Opin. Pharmacother.* 2011. Vol. 12. № 15. P. 2403–2410.
31. Касимова Л.Н., Жилыева Т.В. Роль фолатов в этиологии, патогенезе и лечении депрессивных расстройств // *Практическая медицина.* 2012. № 2. С. 13–18.
32. Bottiglieri T., Laundry M., Crellin R. *et al.* Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000. Vol. 69. № 2. P. 228–232.
33. Zhou Y., Cong Y., Liu H. Folic acid ameliorates depression-like behaviour in a rat model of chronic unpredictable mild stress // *BMC Neurosci.* 2020. Vol. 21. № 1. ID 1.
34. Stanford S.C. 5-Hydroxytryptamine // *Neurotransmitters, drugs and brain function* / ed. by R. Webster. London: John Wiley & Sons, Ltd., 2001. P. 187–209.
35. Obeid R., Schön C., Wilhelm M. *et al.* Dietary and lifestyle predictors of folate insufficiency in non-supplemented German women // *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2019. Vol. 70. № 3. P. 367–376.

Premenstrual Syndrome and Dysmenorrhea Combination in Young Women: Management Features

Ye.V. Uvarova, MD, PhD, Prof.^{1,2}, Ye.P. Khashchenko, PhD¹, V.R. Yusubova²

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yelena V. Uvarova, elena-uvarova@yandex.ru

The article reflects the current pathogenetic aspects of premenstrual syndrome and primary dysmenorrhea. The described pathogenetic mechanisms are mainly represented by the influence of sex hormones on various physiological processes and body systems, including the neurohormonal, renin-angiotensin-aldosterone systems, and prostaglandin synthesis. Changes in the reactivity of these systems in response to sex hormones' fluctuations during the menstrual cycle, as well as increased sensitivity can contribute to the symptoms onset. Thus, impaired homeostasis and inadequate adaptation may be key mechanisms underlying premenstrual syndrome and primary dysmenorrhea. The rationale for the use of microdosed combined oral contraceptives containing ethinylestradiol 20 mcg, drospirenone 3 mg and calcium levomefolate (Metafolin®) 451 mcg is also presented. According to modern literature, the use of this combination can reduce the severity of premenstrual syndrome symptoms and primary dysmenorrhea due to the effect on the level of neurotransmitters and normalization of the hormonal background.

Key words: premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, primary dysmenorrhea, combined oral contraceptives, drospirenone, ethinylestradiol, folic acid



ДЖЕС® ПЛЮС: забота о здоровье женщины и ее будущих детей



- Надежная контрацепция (даже при пропуске приема таблетки*)³
- Лечение умеренной формы акне²
- Лечение тяжелой формы предменструального синдрома²
- Рекомендованная суточная доза фолатов для женщин репродуктивного возраста^{2,4}



Плюс 451 мкг Метафолина¹ каждый день

Джес® Плюс

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Каждая активная комбинированная таблетка содержит в качестве действующего вещества дроспиренон (микроинкапсулированный) 3,000 мг; этинилэстрадиол бетадекс клатрат (микроинкапсулированный) в пересчете на этинилэстрадиол 0,020 мг; кальция левомефолат [Метафолин®] (микроинкапсулированный) 0,451 мг. Каждая вспомогательная витаминная таблетка содержит кальция левомефолат [Метафолин®] (микроинкапсулированный) 0,451 мг. **Показания к применению.** Контрацепция, предназначенная, в первую очередь, для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме; контрацепция и лечение угревой сыпи (*acne vulgaris*) средней степени тяжести; контрацепция у женщин с дефицитом фолатов; контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС). **Противопоказания.** Тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоэмболия (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения – в настоящее время или в анамнезе, состояния, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе, выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт), наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; печеночная недостаточность, тяжелые острые или тяжелые хронические заболевания печени (до нормализации печеночных проб); совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия (ПППД), содержащими омбитапир, паритапир, дасабувир или комбинацию этих веществ; тяжелая и/или острая почечная недостаточность; опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочной железы) или подозрение на них; кровотечение из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; повышенная чувствительность или непереносимость дроспиренона, этинилэстрадиола, кальция левомефолата или любого из вспомогательных веществ препарата Джес®Плюс. Препарат Джес®Плюс содержит лактозу, поэтому противопоказан пациенткам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **С осторожностью.** Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение, ожирение, дислипидемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, неосложненные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у кого-либо из ближайших родственников), другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения; сахарный диабет без сосудистых осложнений, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, фибрилляция предсердий, венозные тромбозы; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия; заболевания печени легкой и средней степени тяжести в анамнезе при нормальных показателях функциональных проб печени; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденгама); послеродовой период. **Побочное действие.** Наиболее распространенные побочные реакции, о которых сообщалось в связи с применением препарата Джес®, следующие: тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные (ациклические) маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неутраченного генеза. Также часто отмечались перепады настроения, головная боль, болезненность молочных желез, отсутствие менструальноподобного кровотечения. **Регистрационный номер:** ЛП-001189, актуальная версия инструкции от 10.12.2018. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Германия. **Производитель:** Байер Веймар ГмбХ и Ко, КГ, Германия.

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

Материал предназначен только для специалистов здравоохранения.

АО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7(495)234-20-00
www.bayer.ru
PP-YZP-RU-0005-1

* Если опоздание в приеме розовой таблетки составило менее 24 часов.

1. Левомефолат кальция (Метафолин®) зарегистрирован и поставляется компанией MerckKGaA, Швейцария. Метафолин® зарегистрированная торговая марка Merck KGaA, Германия. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джес® Плюс, версия от 23.01.2018 г. (При правильном применении препарата индекс Перля составляет <1). 3. Klipping C, Duijkers I, Trummer D, et al. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. Contraception, 2008 Jul;78(1):16-25. Plus erratum Contraception 2008; 78: 350. 4. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Special Report: Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe, December 2009.

Реклама

¹ Российская ассоциация по генитальным инфекциям и неоплазии, Москва

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

³ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва

⁴ Российский университет дружбы народов, Москва

⁵ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Профилактика и лечение гинекологических кровотечений в амбулаторной практике – фокус на аномальные маточные кровотечения и патологию шейки матки

С.И. Роговская, д.м.н., проф.¹, Н.М. Подзолкова, д.м.н., проф.², Л.И. Короленкова, д.м.н.^{3,4}, А.В. Ледина, д.м.н.⁴, А.В. Фириченко, д.м.н.⁵

Адрес для переписки: Антонина Виталиевна Ледина, antoninaledina@yandex.ru

Для цитирования: Роговская С.И., Подзолкова Н.М., Короленкова Л.И. и др. Профилактика и лечение гинекологических кровотечений в амбулаторной практике – фокус на аномальные маточные кровотечения и патологию шейки матки // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 7. С. 30–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-7-30-38

В статье рассмотрены вопросы профилактики и терапии аномальных маточных кровотечений и кровотечений, связанных с инструментальными лечебно-диагностическими манипуляциями на шейке матки. Приводятся рекомендации международных и отечественных профессиональных сообществ, в которых отмечается целесообразность назначения в таких случаях транексамовой кислоты.

Ключевые слова: маточные кровотечения, клинические рекомендации, антифибринолитические средства, транексамовая кислота

Эпидемиология

Кровотечения в акушерстве и гинекологии – актуальная проблема, с которой сталкиваются специалисты во всем мире [1–4]. Наиболее распространенный тип кровотечений в гинекологии – аномальные маточные кровотечения (АМК), к которым относятся меноррагии, метроррагии, межменструальные кровотечения, нерегулярные менструации, «прорывные» маточные кровотечения на фоне приема эстрогенов/гестагенов, а также кровотечения, возникающие в перименопаузе [5].

В возрасте от 18 до 35 лет 11–13% женщин страдают от патологических маточных кровотечений,

к 36–40 годам данный показатель возрастает до 24%, достигая 50% в перименопаузе [1]. Около 20–30% всех визитов к гинекологу женщин репродуктивного возраста обусловлены АМК (чаще всего обильными менструальными кровотечениями, на которые приходится 14–25% случаев), а в период менопаузального перехода – уже до 70% всех обращений. АМК входят в число основных причин железодефицитных анемий, снижают работоспособность, социальное функционирование и качество жизни женщин [6–8].

Классификация

В 2018 г. Международная федерация гинекологии и акушерства

обновила классификацию АМК у женщин репродуктивного возраста, сделав акцент на клинические характеристики кровотечения: обильность, частоту, регулярность и продолжительность (табл. 1) [2, 9]. В соответствии с классификацией PALM-COEIN выделяют девять основных категорий АМК в репродуктивном возрасте: четыре из них обусловлены органическими причинами (эндометриальный полип, аденомиоз, лейомиома, малигнизация или гиперплазия), а пять – неорганическими нарушениями (коагулопатия, овуляторная дисфункция, функциональные изменения эндометрия, ятрогенные и еще не классифицированные АМК). Аббревиатура PALM-COEIN составлена из первых букв перечисленных категорий [3].

Лечение

При АМК в репродуктивном периоде, не связанных с органической патологией эндо- и миометрия, в качестве первой линии терапии рекомендуется проводить негормональное (нестероидные противовоспалительные препараты и/или антифибринолитики)



Таблица 1. Характеристики АМК у женщин репродуктивного возраста

Параметр	Норма	Патология
Частота менструальных кровотечений	От 24 до 38 дней	Отсутствие кровотечения (аменорея) Редкие кровотечения (периодичность более 38 дней) Частые (периодичность менее 24 дней)
Продолжительность менструального кровотечения	До восьми дней	Более восьми дней
Регулярность менструального кровотечения	Нормальные или регулярные кровотечения (вариабельность частоты $\leq 7-9$ дней)*	Нерегулярные ($\geq 8-10$ дней)*
Обильность кровопотери (определяется пациенткой)	Нормальная	Незначительная кровопотеря Обильная кровопотеря
Межменструальные кровотечения (эпизоды кровотечений между циклическими менструациями)	Отсутствуют	Эпизодические (непредсказуемые): ■ в начале цикла; ■ в середине цикла; ■ в конце цикла
«Прорывные» кровотечения на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов, применения пластырей, инъекций и влагалищных колец, содержащих эстрогеновый и прогестагеновый компонент	Неприменимо (для женщин, не получающих данные препараты) Отсутствуют (для женщин, получающих данные препараты)	«Прорывные» маточные кровотечения

* Разница в продолжительности самого длительного и самого короткого менструального цикла. У женщин 18–25 лет допустима разница ≤ 9 дней, 26–41 год – ≤ 7 дней, 42–45 лет – ≤ 9 дней [9].

Таблица 2. Сравнительная оценка эффективности различных медикаментозных средств в терапии АМК

Сравнение методов лечения	Уменьшение менструального кровотечения	Дополнительные свойства	Побочное действие (тошнота, головная боль, гастроинтестинальные проявления)
ТК и плацебо	Достоверно более выражено на фоне ТК	Значительное уменьшение частоты и выраженности сопутствующих симптомов на фоне ТК	Нет различий
ТК и оральные прогестины	Достоверно более выражено на фоне ТК (47–54%) в отличие от оральных прогестинов (3,6–32–50% в зависимости от овуляции)	Уменьшение частоты и выраженности сопутствующих симптомов на фоне ТК	Нет различий
ТК и этамзилат	Достоверно более выражено на фоне ТК (54%) в отличие от этамзилата (20%)	Тенденция к уменьшению частоты и выраженности сопутствующих симптомов на фоне ТК	Нет различий
ТК и нестероидные противовоспалительные препараты	Достоверно более выражено на фоне ТК (53–54%) в отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов (20–24%)	Нет достоверного различия в облегчении симптомов протекания менструаций	Нет различий

и гормональное медикаментозное лечение, позволяющее сохранить репродуктивную функцию [10]. По мнению экспертов Американской коллегии акушеров и гинекологов, к препаратам первой линии в данном случае (если не установлены конкретные причины кровотечения) относятся гормональные средства, в частности комбинированные оральные контрацептивы [11]. Однако применение препаратов, содержащих гормоны, ограничивает достаточно широкий список противопоказаний, в том числе высокий риск тромбозов.

Кроме того, для достижения гемостатического эффекта необходим одномоментный прием высокой дозы гормонов (четыре – шесть таблеток). Как известно, большие дозы эстрогенов повышают вязкость крови, уровень тромбксана в тромбоцитах, нарушают тонус капилляров, в результате увеличивается риск тромбозов и тромбоэмболических осложнений [12].

Альтернативой гормональным препаратам в высоких дозах служат негормональные препараты. Показано, что чем больше объем кровопотери, тем активнее тканевой

активатор плазминогена и запуск процесса фибринолиза, поэтому первой линией лечения кровотечения считаются именно ингибиторы перехода плазминогена в плазмин (антифибринолитики), и прежде всего транексамовая кислота (ТК), референтным препаратом которой в России является Транексам. Обратно связываясь с плазминогеном, ТК блокирует в нем лизин-связывающие сайты, в результате чего плазмин (активная форма плазминогена) не может связываться с фибрином и оказывать литическое действие на фибриновые сгустки.

Это обеспечивает эффективный и длительный гемостаз, часто достаточный для регенерации сосудистой стенки [13–15].

Доказано, что ТК снижает объем кровопотери при АМК на 40–55% [16, 17]. По данным Е.В. Уваровой (НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова), ТК имеет очевидные преимущества перед препаратами других фармацевтических групп при лечении АМК, в частности оральными прогестинами, нестероидными противовоспалительными препаратами и этамзилатом (табл. 2) [18]. В 2009 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США одобрило ТК для назначения женщинам, страдающим АМК и вторичными овulatoryными расстройствами. В нашей стране ТК зарегистрирована для терапии АМК у женщин и девушек-подростков [19].

Следует отметить, что в России до 2000-х гг. при АМК традиционно проводилась длительная терапия такими гемостатическими средствами, как этамзилат (Дизион) и менадион (Викасол). Этамзилат, стимулирующий агрегацию тромбоцитов [20], применяется при небольших паренхиматозных и капиллярных кровотечениях, что характерно больше, например, для офтальмологии. Его доказательная база в отношении лечения и профилактики любых кровотечений (и маточных, и другой локализации) в гинекологии и акушерстве ставится под сомнение. В целом ряде клинических исследований

было продемонстрировано, что этамзилат не способен остановить кровотечение из сосудов среднего и крупного калибра и тем более сосудов матки [18, 21–25]. Согласно международным рекомендациям Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании, при маточных кровотечениях этамзилат малоэффективен (кровопотеря снижается только на 0–20%), вследствие чего не рекомендован для клинического использования в акушерстве и гинекологии [7, 10, 24]. В клиническом исследовании, проведенном в Великобритании, было установлено, что у пациенток с АМК терапия этамзилатом оказалась неэффективной, в то время как назначение ТК (по 1 г три-четыре раза в сутки) достоверно снизило объем кровопотери более чем в два раза [22].

Аналог витамина К (менадион, препарат Викасол) стимулирует свертывание крови, но не ингибирует фибринолиз, поэтому его эффект незначителен, а время наступления действия значительно отсрочено, кроме того, велик риск рецидива кровотечения [25]. Использовать Викасол для гемостатического эффекта при АМК целесообразно только в случае дефицита витамина К, что весьма редко встречается в клинической практике. В инструкции по применению препарата указано, что его назначение возможно «в составе комплексной терапии дисфункциональных маточных кровотечений», хотя ссылки на протоколы клинических исследований на эту тему отсутствуют.

Несмотря на все вышесказанное, значительная часть российских гинекологов, по данным исследовательской компании Ipsos, нередко назначает привычные «старые» препараты Дизион и Викасол, которые не входят в основные стандарты лечения и клинические рекомендации (рис. 1).

ТК, будучи эффективным средством для профилактики и терапии кровотечений, включена в большинство отечественных и международных клинических рекомендаций [10, 11, 26, 27], в частности в евро-

пейские клинические руководства по лечению кровотечения в акушерстве и гинекологии и других клинических областях (в том числе анестезиологии и травматологии) [27].

Клинические рекомендации, утвержденные российскими профессиональными ассоциациями и Минздравом России, по многим позициям совпадают с зарубежными [28–30]. Приоритетный на сегодняшний день препарат негормональной терапии АМК – ТК, которая включена в клинические рекомендации по профилактике и лечению кровотечений в гинекологии и акушерстве, разработанные ведущими отечественными врачебными ассоциациями: Российским обществом акушеров-гинекологов, Ассоциацией акушерских анестезиологов-реаниматологов и Федерацией анестезиологов и реаниматологов [29].

В качестве средства первой линии ТК входит в стандарты терапии Минздрава России для лечения кровотечений при миоме матки (до 4 г/сут в течение пяти дней) [31], самопроизвольном выкидыше (при обильных кровотечениях – внутривенно капельно 1,5 г/сут в течение трех дней, при умеренных – перорально по 500 мг три раза в день в течение пяти – семи дней) [32], внематочной беременности, в том числе для терапии геморрагического шока, в тех же дозах в составе комплексной инфузионной и трансфузионной терапии [33].

ТК также включена в стандарты первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи при маточных кровотечениях пубертатного периода [34, 35]. В соответствии с рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов, доза ТК (Транексам) для лечения АМК пубертатного периода составляет 1–1,5 г (в течение первого часа терапии), далее по 0,5–1,5 г перорально три-четыре раза в сутки (суточная доза не должна превышать 6 г) в течение четырех-пяти дней до полной остановки кровотечения. При АМК пубертатного периода возможно внутривенное капельное введение Транексама в дозе 10–15 мг/кг (не более 600 мг) + 200 мл

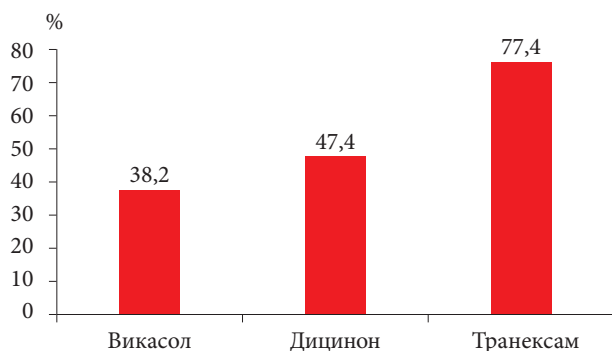


Рис. 1. Частота назначения российскими гинекологами негормональной терапии при АМК в 2019 г. (в 12,7% случаев применялись одновременно два или три гемостатических препарата)



0,9%-ного натрия хлорида в течение первого часа, затем капельное введение по 500 мг каждые шесть – восемь часов [18, 34].

На клинической базе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета было проведено клиническое исследование эффективности и безопасности гемостатической терапии препаратами Транексам и Дицинон у девочек 10–17 лет с маточными кровотечениями пубертатного периода [36]. И если Дицинон исследователи назначали в стандартной дозе 750 мг/сут, то Транексам – в дозе, которая была в четыре раза меньше указанной в инструкции – всего 750 мг/сут вместо 3 г/сут. Но даже в таких условиях эффективность Транексама в исследовании была на 20% выше, а количество понедобившихся прокладок пациенткам в группе лечения Транексамом на 27% меньше, чем в группе, получавшей терапию Дициноном.

Транексам разрешен к применению при беременности с доказанной высокой безопасностью у данной категории пациенток [37]. В исследовании Н.К. Тетрашвили и соавт. (НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова) было показано, что у 220 беременных с кровотечением и начавшимся выкидышем Транексам останавливал кровотечение на вторые сутки, а Дицинон – на шестые сутки. При этом продолжительность пребывания в стационаре у женщин, принимавших Транексам, была почти в два раза короче, чем у женщин, получавших Дицинон. Авторы пришли к выводу, что Транексам позволял быстро остановить кровотечение, способствовал регрессу гематом в полости матки, значительно сокращал время госпитализации и не повышал риск тромбоэтических осложнений [37].

Лечение кровотечений после родов через естественные родовые пути – еще одно показание для назначения ТК. В частности, A.S. Ducloy-Bouthors и соавт. (2016) представили результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования, проведенного в 2005–2008 гг. на базе восьми акушерских стационаров во Франции [38].

Отмечен выраженный гемостатический эффект ТК у родильниц с объемом послеродовой кровопотери > 800 мл, что подтверждалось параметрами коагулограммы.

ТК также используют в профилактике и лечении кровотечения при операциях в акушерстве и гинекологии для блокады лизиса уже сформированного тромба. Ее эффективность подтверждена положительными результатами многочисленных рандомизированных контролируемых исследований. В частности, применение ТК существенно снижало объем кровопотери и риск гистерэктомии [39–41]. Кроме того, во всем мире хорошо известна эффективность ТК при малых гинекологических операциях и диагностических манипуляциях, которые широко распространены и уже стали выполняться амбулаторно (например, офисной гистероскопии).

Нужно также отметить, что, согласно клиническим исследованиям, ТК обладает анальгетическими и противовоспалительными свойствами [42, 43].

Большое количество исследований посвящено изучению безопасности ТК. Следует подчеркнуть, что частота нежелательных явлений была статистически незначимой во всех исследованиях [44]. Популяционные международные исследования не выявили связи между приемом ТК и повышенным риском развития венозной тромбоэмболии, что лишний раз свидетельствует о безопасности ее широкого клинического использования [45].

Важный аспект успешной терапии АМК – актуальность разовой и суточной дозы ТК в соответствии с инструкцией по применению препарата и клиническими рекомендациями, а также соблюдение продолжительности курса приема. Показано, что суточная пероральная доза ТК 3–4,5 г обладает доказанным хорошим профилем эффективности и безопасности, при этом необходимая частота приема для поддержания терапевтической концентрации в сыворотке крови составляет три раза в день [19]. Однако, по результатам анализа

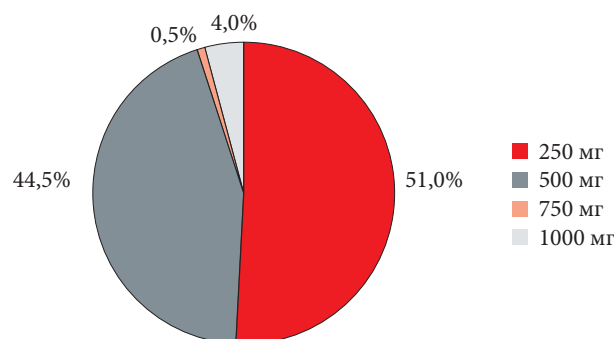


Рис. 2. Частота назначения различных разовых доз ТК российскими гинекологами в 2019 г.

назначений гемостатиков гинекологами в РФ, проведенного исследовательской компанией Ipsos в 2019 г., только 4% врачей назначали Транексам в дозах, указанных в инструкции (по 1 г три раза в день – суточная доза 3 г) (рис. 2). Важно еще раз подчеркнуть, что в РФ в соответствии с инструкцией по применению рекомендуемая доза Транексама составляет 1 г перорально три раза в день до купирования меноррагии, но не дольше четырех суток. При клинической необходимости возможно увеличить суточную дозу до 4 г (но прием не следует начинать до менструации) и продлить курс лечения до 7–12 дней. При этом длительность курса терапии, а также разовая, суточная и курсовая дозы ТК (препарата Транексам) в России де-факто равны или даже меньше, чем в Австралии, Японии, США, Великобритании и странах Евросоюза (рис. 3) [19, 46–50]. Нужно также отметить благоприятный фармакокинетический профиль ТК, который повышает эффективность лечения, и удобство применения препарата Транексам благодаря наличию нескольких форм выпуска – раствор 50 и 100 мг/мл, таблетки 250 и 500 мг [13–15].

Профилактика

Стоит упомянуть о другом, не столь опасном, виде кровотечений, с которыми сталкиваются акушеры-гинекологи, в частности кровотечениями из шейки матки во время и после различных диагностических и лечебных процедур: взятия биопсийного материала, абляции шейки

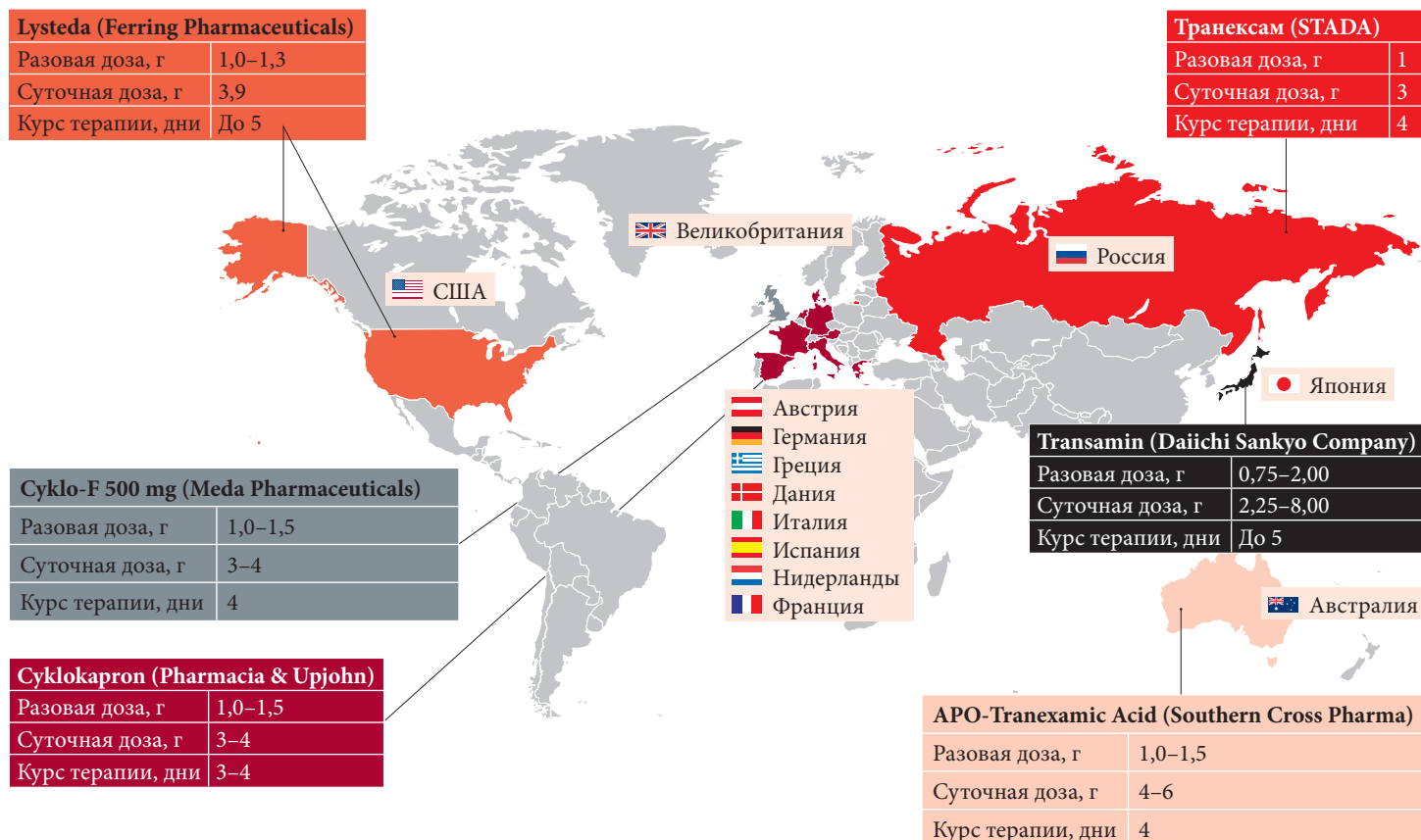


Рис. 3. Разовые, суточные дозы и длительность приема ТК при АМК в разных странах мира

матки любыми методами, удаления мелких опухолей и генитальных кондилом, эксцизии/конизации шейки матки и кюретажа цервикального канала. К сожалению, данный вопрос недостаточно освещен в медицинской литературе, хотя очевидно, что востребованность указанных процедур значительная и будет только расти. Это связано с тем, что одним из основных показаний для проведения таких манипуляций является подозрение на дисплазию или рак шейки матки. Ежегодно в мире регистрируется 528 тыс. новых больных раком шейки матки и 266 тыс. смертей от этого заболевания. Широкое распространение рака шейки матки отмечено в развивающихся странах, на которые приходится 78% наблюдений. В России заболеваемость раком шейки матки не имеет тенденции к снижению, хотя он занимает третье место по распространенности среди злокачественных опухолей женской репродуктивной

системы после рака молочных желез и рака тела матки [51]. По данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, заболеваемость раком шейки матки в нашей стране увеличивается с каждым годом (рис. 4) [52]. Среди современных малотравматичных методов лечения дисплазии особо выделяют петлевую электрохирургическую эксцизию шейки матки (loop electrosurgical excision procedure – LEEP) и обширную петлевую эксцизию зоны трансформации (large loop excision of the transformation zone – LLETZ), которые подразумевают иссечение ткани шейки матки круглой петлей различных форм и размеров. Эти методы обычно не предполагают госпитализации и требуют только местной анестезии [53, 54]. Кроме того, они позволяют сохранить репродуктивный потенциал у молодых женщин с ранними стадиями рака шейки матки [55].

С учетом высокой и растущей с каждым годом распространенности рака шейки матки, а следовательно, и частоты малоинвазивных процедур, остро стоит проблема разработки и повсеместного внедрения эффективных протоколов по профилактике и лечению кровотечений из шейки матки, которые могут не только существенно ухудшать качество жизни пациенток, но и становиться причиной анемии, негативно влияя на процессы регенерации в области оперативного вмешательства, а также приводить к временной нетрудоспособности и необходимости стационарного (в том числе хирургического) лечения. Еще в 1972 г. на базе кафедры акушерства и гинекологии Университета Гетеборга (Швеция) было проведено двойное слепое рандомизированное исследование эффективности ТК в качестве средства профилактики послеоперационного кровотечения при конизации шейки матки. В иссле-

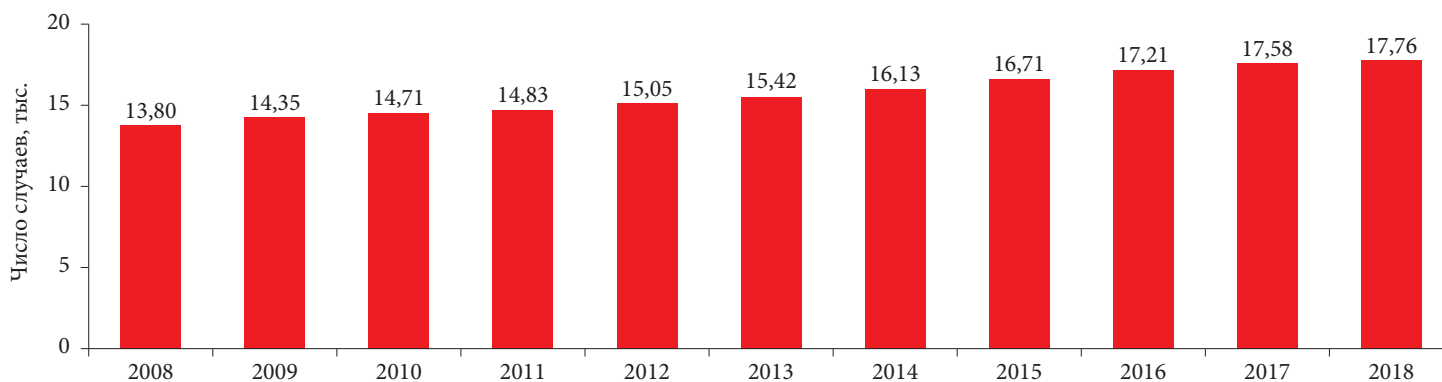


Рис. 4. Количество выявленных случаев рака шейки матки в России в 2008–2018 гг.

дование включили женщин в возрасте от 23 до 62 лет, у которых была диагностирована дисплазия или неинвазивный рак шейки матки. После выполнения конизации вечером в тот же день пациенткам назначили ТК (по три таблетки 0,5 г каждые восемь часов – итого 4,5 г/сут) или аналогично выглядящее плацебо. Длительность терапии составила 12 дней. Средний объем кровопотери в первую неделю после операции был статистически значимо меньше у женщин, принимавших ТК, по сравнению с женщинами, получавшими плацебо ($p < 0,05$). В послеоперационном периоде у семи женщин в группе плацебо были зарегистрированы эпизоды профузного кровотечения, которые пришлось купировать приемом аминокaproновой кислоты, наложением гемостатических швов и в одном случае тампонадой. Таким образом, было показано, что профилактическое назначение антифибринолитика (ТК) после конизации шейки матки не только существенно снижало риск развития тяжелых профузных кровотечений в послеоперационном периоде, но и уменьшало общую кровопотерю, наблюдаемую в первые дни после операции. Стоит отметить, что применение ТК повышало переносимость лечения, сокращало длительность госпитализации и несло существенную финансовую выгоду для медицинского учреждения [56]. В более позднем двойном слепом рандомизированном исследовании F. Lundvall и соавт. (1984) тоже была

продемонстрирована высокая эффективность ТК как метода профилактики кровотечения при конизации шейки матки. В исследовании участвовало 230 женщин, которых в зависимости от типа получаемой профилактики рандомизировали на две равные по количеству и сопоставимые по основным демографическим характеристикам группы. ТК в таблетках (три раза в день по 1,5 г, суточная доза – 4,5 г) или плацебо назначали сразу после конизации на 12 дней (то есть по схеме, аналогичной той, что использовалась в ранее описанном исследовании 1972 г. [56]). Количество эпизодов позднего кровотечения (в течение двух недель после операции) в группе ТК было статистически значимо меньше, чем в группе сравнения, – 4 (3,5%) и 15 (13%) случаев соответственно [57].

Схожее исследование провели H. Grundsell и соавт. (1984), которые наблюдали женщин, перенесших амбулаторные малоинвазивные вмешательства: лазерную конизацию шейки матки ($n = 140$) и лазерную миниконизацию ($n = 220$). Ни у одной пациентки, получавшей в качестве профилактики ТК, не было зарегистрировано случаев кровотечения после операции, в то время как в группе без профилактики таких случаев было восемь (11,1%) ($p = 0,001$). Эпизоды кровотечения развивались в день операции и на 6, 9, 14 и 17-й день после конизации. В итоге исследователи заключили, что ТК – эффективный и безопасный метод профилактики

кровотечения при малых операциях на шейке матки в амбулаторных условиях [58].

Описан клинический случай эффективного применения ТК для лечения продолжающегося кровотечения после LEER у женщины 37 лет, которая перенесла протезирование митрального клапана и поэтому получала профилактическую антикоагулянтную терапию [59]. Пациентке выполнили криодеструкцию по поводу дисплазии, которая оказалась безуспешной, затем LEER. Повторная электрокаутеризация, тампонада, наложение швов и прием гемостатиков также не продемонстрировали достаточного эффекта при возникшем кровотечении. В этой связи начали местную терапию раствором ТК: его наносили непосредственно на область оперативного вмешательства в течение десяти дней, что позволило купировать кровотечение. По мнению авторов, ТК следует использовать у пациенток с кровотечением не только после операции, но и после диагностических процедур (биопсии), поскольку помимо высокой эффективности ТК обладает профилактическими гемостатическими свойствами и хорошей переносимостью [59].

В исследовании с участием пациенток онкогинекологического профиля, проходящих оперативное лечение, было показано, что у пациенток, получавших ТК после конизации, объем кровопотери был меньше, чем у пациенток, получавших инфузии кристаллоидов, коллоидных растворов и аминокapro-

новой кислоты, на 30,8, 33,3 и 23,9% соответственно [60].

Таким образом, при инструментальных (диагностических и лечебных) манипуляциях на шейке матки и цервикальном канале целесообразно назначать ТК (Транексам) по следующим схемам:

- при взятии биопсийного материала, абляции шейки матки любыми методами, удалении мелких опухолей и генитальных кондилом, кюретаже цервикального канала для профилактики кровотечений – Транексам 1 г (две таблетки по 500 мг) однократно за 20–30 минут до процедуры с последующим назначением препарата на срок от 4–5 до 12 дней (в зависимости от объема оперативного вмешательства) в суточной дозе 3 г;
- после конизации шейки матки – Транексам 1,5 г (три таблетки по 500 мг) три раза в день курсом 12 дней (согласно актуальной инструкции препарата, утвержденной Минздравом России) [19].

Говоря об осложнениях после малых гинекологических операций, нельзя не упомянуть также и о высоком риске спайкообразования при различных вмешательствах, прежде всего связанных с внутриматочными манипуляциями. При манипуляциях на шейке матки, особенно после грубо выполненного кюретажа, нередко отмечается стеноз цервикального канала, что может стать причиной его полной облитерации. Это осложнение в свою очередь приводит к гематометре, эндометриозу, дисменорее и т.п. При малых гинекологических операциях и диагностических манипуляциях (например, гистероскопии с удалением полипа) край-

не важно провести профилактику спайкообразования. Совсем недавно стало известно, что даже офисная гистероскопия отрицательно воздействует на эндометрий [61].

Американская ассоциация гинекологов-лапароскопистов (2013) рекомендует после проведения любых внутриматочных вмешательств, включая манипуляции в цервикальном канале, использовать барьерные противоспаечные средства (гели), в состав которых входит гиалуроновая кислота [62]. Комбинация натриевой соли гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы (гель Антиадгезин) предназначена для профилактики спайкообразования после любых операций на органах и тканях, где имеется такой риск, в том числе органах малого таза (матке, яичниках, трубах). Гель снабжен удобным для внутриматочного введения тонким аппликатором.

Результаты проспективного рандомизированного исследования J. До и соавт. (2005) показали, что в группе женщин, которым после внутриматочных вмешательств в полость матки вводили гель, содержащий гиалуроновую кислоту и карбоксиметилцеллюлозу, внутриматочный спаечный процесс через четыре недели наблюдался в два раза реже, чем в контрольной группе, – 13 против 26% случаев [63]. Это важно учитывать как при внутриматочных вмешательствах, так и при манипуляциях на шейке матки. В настоящее время в нашей клинической практике стал применяться противоспаечный гель Антиадгезин: после манипуляций на шейке матки его вводят в полость матки, а также в цервикальный канал через катетер, которым укомплектован предна-

полненный шприц с гелем. Для сочетанного внутриматочного и внутриваточного введения достаточно использовать упаковку геля 3 г.

Заключение

Действующие в нашей стране клинические рекомендации и утвержденные Минздравом России стандарты, к сожалению, не полно отражают вопросы алгоритма лекарственной терапии АМК и профилактики кровотечений при инструментальных лечебно-диагностических манипуляциях на шейке матки. Приоритет в таких случаях имеют негормональные препараты с гемостатическим эффектом, в частности ТК (Транексам) в дозах и с длительностью приема, утвержденных Минздравом России. При этом в России дозировки и длительность курса терапии препаратом Транексам, применяемые в рутинной клинической практике гинекологами и акушерами, меньше (иногда существенно) тех, что указаны в международных клинических рекомендациях, в том числе подготовленных Всемирной организацией здравоохранения. Очевидно, что в первую очередь практикующим врачам необходимо ориентироваться на зарегистрированные Минздравом России инструкции лекарственных препаратов и национальные клинические рекомендации, в том числе в аспекте современных юридических правил работы, которые с каждым годом все жестче регулируют и контролируют врачебную деятельность. С учетом опыта и иностранных клинических рекомендаций в нашей стране в ближайшее время необходимо разработать и утвердить в Минздраве России клинические рекомендации терапии АМК. 📌

Литература

1. Marret H., Fauconnier A., Chabbert-Buffet N. et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010. Vol. 152. № 2. P. 133–137.
2. Oyelese Y., Ananth C.V. Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes // Clin. Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 53. № 1. P. 147–156.
3. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S. et al. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age // Int. J. Gynecol. Obstet. 2011. Vol. 113. № 1. P. 3–13.
4. Pennant M.E., Mehta R., Moody P. et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer // BJOG. 2017. Vol. 124. № 3. P. 404–411.
5. Management of endometrial hyperplasia. Green-top Guideline No. 67. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016.
6. Whitaker L., Critchley H.O. Abnormal uterine bleeding // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2016. Vol. 34. P. 54–65.



7. Чернуха Г.Е., Немова Ю.И. Диагностика и медикаментозная терапия маточных кровотечений с позиций международных рекомендаций // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2013. № 2. С. 12–17.
8. Munro M.G. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding: clinical practice recommendations // Perm. J. 2014. Vol. 18. № 1. P. 55–70.
9. Harlow S.D., Lin X., Ho M.J. Analysis of menstrual diary data across the reproductive life span applicability of the bipartite model approach and the importance of within-woman variance // J. Clin. Epidemiol. 2000. Vol. 53. № 7. P. 722–733.
10. Heavy menstrual bleeding. Update information. RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2018 // www.rcog.org.uk.
11. Management of acute abnormal uterine bleeding in non-pregnant reproductive-aged women. ACOG committee opinion no. 557. Reaffirmed 2019. American College of Obstetricians and Gynecologists, 2019 // www.acog.org.
12. Адамян Л.В., Бозданова Е.А., Глыбина Т.М. и др. Современные методы лечения маточных кровотечений пубертатного периода в urgentной гинекологии (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2012. Т. 18. № 1. С. 38–41.
13. McCormack P.L. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis // Drugs. 2012. Vol. 72. № 5. P. 585–617.
14. Chauncey J.M., Wieters J.S. Tranexamic acid. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2018.
15. Рухляда Н.Н., Пахомов А.А., Брень А.К. и др. Перспективы применения Транексама и опыт его использования в лечении urgentных негравидарных метроррагий // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. Т. 10. № 6. С. 58–62.
16. Lethaby A., Farquhar C., Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding // Cochrane Database Syst. Rev. 2000. № 4. CD000249.
17. Lukes A.S., Kouides P.A., Moore K.A. et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 116. № 4. P. 865–875.
18. Уварова Е.В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2018. № 1. С. 64–91.
19. Транексам: инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата // www.grls.rosminzdrav.ru.
20. Garay R.P., Chiavaroli C., Hannaert P. Therapeutic efficacy and mechanism of action of ethamsylate, a long-standing hemostatic agent // Am. J. Ther. 2006. Vol. 13. № 3. P. 236–247.
21. Elbourne D., Ayers S., Dellagrammaticas H. et al. Randomised controlled trial of prophylactic etamsylate: follow up at 2 years of age // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2001. Vol. 84. № 3. P. F183–F187.
22. Bonnar J., Sheppard B.L. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid // BMJ. 1996. Vol. 313. № 7057. P. 579–582.
23. Verstraete M., Tyberghein J., De Greef Y. et al. Double-blind trials with ethamsylate, batroxobin or tranexamic acid on blood loss after adenotonsillectomy // Acta Clin. Belg. 1977. Vol. 32. № 2. P. 136–141.
24. Чернуха Г.Е., Немова Ю.И. Диагностика и медикаментозная терапия маточных кровотечений с позиций международных рекомендаций // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2013. № 2. С. 12–17.
25. Cornelissen M., von Kries R., Loughnan P., Schubiger G. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K // Eur. J. Pediatr. 1997. Vol. 156. № 2. P. 126–130.
26. Updated WHO recommendation on tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage. World Health Organization, 2017 // www.who.int.
27. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V. et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline // Crit. Care. 2010. Vol. 14. № 2. P. R52.
28. Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2018.
29. Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях. Клинические рекомендации. М., 2018.
30. Протокол реанимации и интенсивной терапии при острой массивной кровопотере. Клинические рекомендации. М., 2018.
31. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2015.
32. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2016.
33. Внематочная (эктопическая) беременность. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2017.
34. Диагностика и лечение аномальных маточных кровотечений пубертатного периода. Клинические рекомендации. М., 2014.
35. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1274н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи несовершеннолетним при маточных кровотечениях пубертатного периода» // www.rosminzdrav.ru.
36. Кутушева Г.Ф., Кольцова Т.В., Коляда Д.И. Отчет о проведении открытого сравнительного исследования «Эффективность и безопасность пероральной формы транексамовой кислоты (Транексам) и этамзилата (Дидинон) при дисфункциональных маточных кровотечениях». СПбГПМА, 2009.
37. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Ионанидзе Т.Б. Кровотечения до 22 недель беременности: клиника, диагностика, гемостатическая терапия // Медицинский совет. 2014. № 9. С. 60–63.
38. Ducloy-Bouthors A.S., Duhamel A., Kipnis E. et al. Postpartum haemorrhage related early increase in D-dimers is inhibited by tranexamic acid: haemostasis parameters of a randomized controlled open labelled trial // Br. J. Anaesth. 2016. Vol. 116. № 5. P. 641–648.
39. Simonazzi G., Bisulli M., Saccone G. et al. Tranexamic acid for preventing postpartum blood loss after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized

- controlled trials // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2016. Vol. 95. № 1. P. 28–37.
40. Della Corte L., Saccone G., Locci M. *et al.* Tranexamic acid for treatment of primary postpartum hemorrhage after vaginal delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2020. Vol. 33. № 5. P. 869–874.
 41. Sujata N., Tobin R., Kaur R. *et al.* Randomized controlled trial of tranexamic acid among parturients at increased risk for postpartum hemorrhage undergoing cesarean delivery // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2016. Vol. 133. № 3. P. 312–315.
 42. Jimenez J.J., Iribarren J.L., Lorente L. *et al.* Tranexamic acid attenuates inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery through blockade of fibrinolysis: a case control study followed by a randomized double-blind controlled trial // *Crit. Care.* 2007. Vol. 11. № 6. ID R117.
 43. Robertshaw H.J. An anti-inflammatory role for tranexamic acid in cardiac surgery? // *Crit. Care.* 2008. Vol. 12. № 1. ID 105.
 44. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения // www.roszdravnadzor.ru/services/npr_ais.
 45. Bryant-Smith A.C., Lethaby A., Farquhar C., Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Vol. 4. ID CD000249.
 46. Cyklo-f. European Medicines Agency, 2000 // www.ema.europa.eu.
 47. Transamin. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency // www.pmda.go.jp.
 48. Lysteda. U.S. Food and Drug Administration, 2009 // www.accessdata.fda.gov.
 49. APO-Tranexamic Acid 500 mg Tablets. Australian Government Department of Health // www.ebs.tga.gov.au.
 50. Cyklo-F 500 mg Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency // www.mhra.gov.uk.
 51. Рак шейки матки. Клинические рекомендации. М., 2018.
 52. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
 53. Duesing N., Schwarz J., Choschzick M. *et al.* Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012. Vol. 286. № 6. P. 1549–1554.
 54. Ferenczy A., Choukroun D., Arseneau J. Loop electrosurgical excision procedure for squamous intraepithelial lesions of the cervix: advantages and potential pitfalls // *Obstet. Gynecol.* 1996. Vol. 87. № 3. P. 332–337.
 55. Козаченко В.П. Аденокарцинома шейки матки // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2017. Т. 6. № 1. С. 76–80.
 56. Rybo G., Westerberg H. The effect of tranexamic acid (AMCA) on postoperative bleeding after conization // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1972. Vol. 51. № 4. P. 347–350.
 57. Lundvall F., Nielsen N.C. The hemostatic effect of tranexamic acid in conisation of the cervix // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1984. Vol. 63. № 1. P. 81–84.
 58. Grundsell H., Larsson G., Bekassy Z. Use of an antifibrinolytic agent (tranexamic acid) and lateral sutures with laser conization of the cervix // *Obstet. Gynecol.* 1984. Vol. 64. № 4. P. 573–576.
 59. Burns R., Kucera C., Parsons A., Bannon L. Case report: topical tranexamic acid as novel treatment of refractory bleeding after excisional cervical procedure [27G] // *Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 131. P. 82S.
 60. Celebi N., Celebioglu B., Selcuk M. *et al.* The role of antifibrinolytic agents in gynecologic cancer surgery // *Saudi. Med. J.* 2006. Vol. 27. № 5. P. 637–641.
 61. Conforti A., Alviggi C., Mollo A. *et al.* The management of Asherman syndrome: a review of literature // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013. Vol. 11. ID 118.
 62. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for Management of Intrauterine Synechiae. 2013:8.
 63. Do J.W., Lee Y.W., Park H.J. *et al.* The effectiveness of hyaluronic acid + sodium carboxymethyl cellulose in the prevention of intrauterine adhesion after intrauterine surgery // *Korean J. Gynecologic Endoscopy Minimally Invasive Surgery.* 2005. Vol. 17. P. 112–117.

Prevention and Treatment of Gynecological Bleeding in Outpatient Practice – the Focus on Abnormal Uterine Bleeding and Cervical Pathology

S.I. Rogovskaya, MD, PhD, Prof.¹, N.M. Podzolkova, MD, PhD, Prof.², L.I. Korolenkova, MD, PhD^{3, 4}, A.V. Ledina, MD, PhD⁴, A.V. Firichenko, MD, PhD⁵

¹ Russian Association for Genital Infections and Neoplasia, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

³ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow

⁴ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

⁵ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Antonina V. Ledina, antoninaledina@yandex.ru

The article deals with the issues of prevention and treatment of abnormal uterine bleeding and bleeding associated with instrumental diagnostic and treatment manipulations on the cervix. Recommendations of international and domestic professional communities are provided, which note the expediency of prescribing tranexamic acid in such cases.

Key words: uterine bleeding, clinical recommendations, antifibrinolytic agents, tranexamic acid

STADA

ТРАНЕКСАМ®



Транексам способствует
снижению кровотечения после
хирургических манипуляций
на шейке матки



Транексам – первая линия
негормональной терапии
аномальных маточных
кровотечений¹



Транексам не повышает риск
тромботических осложнений^{2,3}

РУ ЛСР-003389/10 от 08.10.2018



Реклама

АО "Нижфарм", Россия, 603950,
г. Нижний Новгород, Бокс № 459,
ул. Салганская, 7.

**Имеются противопоказания.
Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.**

1. Клинические протоколы (гинекология) / А. А. Шмидт, А. А. Безменко, Д. И. Г айворонских [и др.]. — 2-е изд., доп. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2018. —158 с. ISBN 978-5-299-00946-0
2. Клинические рекомендации: Протокол острой массивной кровопотери. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федерация анестезиологов-реаниматологов Российской Федерации. 2018 г.
3. Клинические рекомендации: Протокол реанимации и интенсивной терапии при острой массивной кровопотере. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федерация анестезиологов-реаниматологов Российской Федерации. 2018 г.

Распространяется исключительно в местах проведения медицинских фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

Вульвовагинальные инфекции и женское здоровье

В.Н. Прилепская, д.м.н., проф., П.Р. Абакарова, к.м.н.,
Д.Д. Мухамбеталиева

Адрес для переписки: Патимат Рапиевна Абакарова, p_abakarova@oparina4.ru

Для цитирования: Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Мухамбеталиева Д.Д. Вульвовагинальные инфекции и женское здоровье // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 7. С. 40–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-7-40-46

В статье рассматриваются вопросы диагностики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний нижних отделов половых путей. Отмечается, что в последнее время чаще встречаются смешанные инфекции, которые требуют использования комбинированных препаратов, активных в отношении широкого спектра патогенных микроорганизмов.

Ключевые слова: инфекционно-воспалительные заболевания, вульвовагинальные инфекции, смешанные инфекции

Введение

Инфекционно-воспалительные заболевания нижних отделов половых путей занимают ведущее место в структуре гинекологической патологии, выявляются у женщин различного возраста и служат одной из наиболее распространенных причин обращения к акушеру-гинекологу. Согласно статистическим данным, по частоте встречаемости они уступают только нарушениям менструального цикла, которые нередко являются их последствиями [1, 2].

Воспалительные заболевания органов малого таза

Среди медицинских проблем, существенно влияющих на репродуктивное здоровье женщин, следует выделить воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ). Они занимают первое место в структуре гинекологической

патологии и выявляются у 60–65% амбулаторных и до 30% стационарных больных. Пик заболеваемости приходится на возраст 25–35 лет [3]. Как правило, ВЗОМТ развиваются вследствие восходящей инфекции из нижних отделов половых путей, к основным возбудителям которой, по данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время относятся:

- ассоциации анаэробно-аэробных микроорганизмов (смешанные инфекции) – 25–60%;
- гонококк – 25–50%;
- хламидии – 15–20%;
- уреаплазмы и микоплазмы – 10–15%;
- вирусная инфекция – 10–15%.

У каждой четвертой женщины острой формой ВЗОМТ отмечаются такие осложнения, как эндометрит, сальпингоофорит, гидросальпинкс, пиосальпинкс, тубоовариальные абсцессы, спаечный процесс в малом

тазу и брюшной полости. Результатом воспалительного поражения маточных труб становится их частичная или полная непроходимость, что в свою очередь ведет к бесплодию и/или внематочной беременности. Риск бесплодия при одном эпизоде воспаления составляет 15–20%, увеличиваясь после третьего эпизода до 40%, а частота эктопической беременности возрастает в 6–10 раз [3]. Клинические проявления хронических воспалительных процессов разнообразны. Это может быть болевой синдром, который, как правило, сопровождается изменениями в нервно-психическом состоянии (плохим сном, раздражительностью, снижением трудоспособности, быстрой утомляемостью). Сексуальная дисфункция (аноргазмия, вагинизм, диспареуния) встречается у 50–70% женщин с ВЗОМТ. У 45–55% больных хронический очаг воспаления приводит к нарушению менструального цикла (мено-, метроррагии, гипоменструальному синдрому, дисменорее и др.) [3]. В последнее время часто острое начало воспалительных заболеваний и яркая клиническая симптоматика сменяются субклиническим течением с постепенным переходом в хроническую форму, что значительно осложняет клиническую диагностику [4]. Доказана роль инфекционной патологии репродуктивного тракта женщины в генезе большого спектра аку-



шерских осложнений, среди которых наиболее значимы невынашивание беременности, преждевременное излитие околоплодных вод, внутриутробное и интранатальное инфицирование плода и новорожденного, мертворождение, хориоамнионит в родах, послеродовые гнойно-септические осложнения и др. [5–8]. Вызывая локальный и системный воспалительный ответ, инфекционные агенты могут стать причиной прерывания беременности на любом сроке, формирования плацентарной недостаточности, восходящего инфицирования, патологии плода и новорожденного [9]. Большинство случаев (около 30%) прерывания беременности на ранних сроках связано с хроническим эндометритом, обусловленным восходящей инфекцией [3].

Вульвовагинальные инфекции

Вульвовагиниты – инфекционно-воспалительные заболевания гениталий, вызываемые условно патогенными и патогенными микроорганизмами. Ими страдают 70% всех гинекологических больных и 50–60% беременных [10]. Очевидна роль этих заболеваний в формировании многочисленных нарушений репродуктивной функции женщин. В настоящее время вульвовагинальные инфекции характеризуются следующими особенностями:

- высокая роль условно патогенных возбудителей, которые при определенных условиях становятся патогенными;
 - рост заболеваемости и устойчивость к большинству антибиотиков;
 - изменение иммунологической реактивности организма, снижение его резистентности;
 - распространенность самолечения (бич современной медицины), что способствует развитию устойчивости к лечебному воздействию.
- К факторам риска вульвовагинальных инфекций относятся:
- раннее начало половой жизни;
 - большое число половых партнеров;
 - пренебрежение принципами безопасного секса;
 - алкоголь, курение, наркомания;
 - авитаминозы, недостаток питания;
 - экологическая обстановка;
 - тяжелые условия жизни и др.

Вульвовагинальные инфекции негативно сказываются на качестве жизни, о чем сообщают 91% пациенток с бактериальным вагинозом, 92% с вульвовагинальным кандидозом и 95,6% пациенток с неспецифическим вагинитом, вызванным аэробной инфекцией [11].

Инфекционные и дисбиотические нарушения половых путей – одна из причин невынашивания беременности и преждевременных родов. Показано, что к преждевременным родам при бактериальном вагинозе и вульвовагинальном кандидозе могут приводить местные проявления восходящей инфекции, связанные с повышением уровня биомедиаторов (цитокинов, лейкотриенов и простагландинов). Увеличение продукции простагландинов запускает процесс родовозбуждения, раскрытия шейки матки и преждевременного излития вод. Известно также, что развитие дисбиоза влагалища у матери – значимый фактор риска гнойно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде [12, 13].

По данным разных авторов, среди всех вульвовагинальных инфекций самой частой причиной обращения пациенток к врачу является бактериальный вагиноз (30–35%), второе место занимает вульвовагинальный кандидоз (20–25%), третье место – смешанные инфекции (15–20%), далее идут трихомониаз (10%) и другие инфекции (10%) [14, 15].

Бактериальный вагиноз

Одной из самых частых причин патологических вагинальных выделений у женщин репродуктивного возраста, а также в менопаузе и реже в детском возрасте является бактериальный вагиноз [16]. Он не относится к инфекциям, передаваемым половым путем, и может возникать и исчезать спонтанно [17, 18]. Под бактериальным вагинозом понимают клинический полимикробный невоспалительный синдром, связанный с нарушением нормальной микрофлоры влагалища. Он характеризуется резким снижением или исчезновением *Lactobacillus* spp., продуцирующих молочную кислоту и перекись водорода, и повышением

концентрации многочисленных видов облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов, например *Bacteroides/Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Veillonella* spp., *Gardnerella vaginalis* и др. [19]. Международная классификация болезней 10-го пересмотра не выделяет бактериальный вагиноз как самостоятельное заболевание, и его кодируют как N89 «Другие невоспалительные заболевания влагалища». Клинически бактериальный вагиноз проявляется выделениями из половых путей жидкой консистенции, сероватого цвета, с неприятным запахом протухшей рыбы, иногда сопровождается зудом и жжением. Для бактериального вагиноза характерны:

- pH > 4,5;
- положительный аминный тест (усиление запаха гнилой рыбы при смешивании вагинального отделяемого с 10%-ным раствором гидроксида калия);
- наличие в мазках по Граму «ключевых» клеток и лейкоцитов менее 20 в поле зрения;
- отсутствие лактобактерий или их малое количество;
- большое количество *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Mobiluncus* spp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* и др.;
- отсутствие патогенной флоры [20].

Вульвовагинальный кандидоз

Второе место после бактериального вагиноза по частоте среди вульвовагинальных инфекций занимает вульвовагинальный кандидоз. Хотя бы один эпизод вульвовагинального кандидоза отмечают 70–75% женщин в течение жизни, 40–50% женщин переносят два и более эпизода заболевания [19].

Вульвовагинальный кандидоз – это инфекционное поражение кожи вульвы и слизистой оболочки влагалища, вызванное заражением грибами рода *Candida*. *Candida albicans* – доминирующий возбудитель заболевания (обнаруживается у 90–95% больных). Кроме того, при вульвовагинальном кандидозе, как правило рецидивирующем,

могут обнаруживаться представители *Candida non-albicans* (*Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* и др.). Микроорганизмы рода *Candida* входят в состав нормальной микрофлоры влагалища. Заболевание обусловлено не просто наличием грибов, а их большим количеством, образованием псевдогифов, что, по мнению многих исследователей, способствует инвазии микроорганизма в глубокие слои слизистой оболочки и образованию микробных биопленок. Чаще всего кандидоз возникает при снижении местного и общего иммунитета. Имеются также исследования, доказывающие, что *Candida albicans* – мощный аллерген, который предрасполагает к развитию локальной аллергической реакции [20–22]. Следует отметить, что вульвовагинальный кандидоз не связан с уменьшением количества лактобактерий, однако дисбиоз влагалища может приводить к рецидиву заболевания. Клинические проявления вульвовагинального кандидоза, вызванного *Candida non-albicans*, выражены в меньшей степени, но способствуют рецидивированию процесса [23–25].

Различают острый и рецидивирующий, или хронический (не менее четырех обострений в течение 12 месяцев), вульвовагинальный кандидоз. На долю острой формы приходится до 80–90% случаев, рецидивирующей – 10–20% [19]. В международной классификации, предложенной D. Eschenbach и используемой в настоящее время в рекомендациях Центра по контролю и профилактике заболеваний США (2015), выделяют неосложненный или осложненный вульвовагинальный кандидоз в зависимости от клинической картины, результатов микробиологического исследования, реакции на терапию [26].

Среди субъективных признаков вульвовагинального кандидоза можно отметить жалобы на зуд, жжение, аномальные творожистые или водянистые выделения из влагалища, дискомфорт, дизурию, диспареунию. К числу объективных признаков вульвовагинального кандидоза

относят отек, гиперемию слизистой оболочки вульвы и влагалища, беловатый налет на слизистой влагалища, легко снимаемый тампоном. При осложненном вульвовагинальном кандидозе могут появляться трещины слизистых и кожных покровов в области вульвы, задней спайки и перианальной области, а также наблюдаться сухость, атрофия, лихенизация в области поражения [27, 28].

Следует отметить, что ни один из симптомов и признаков, сопровождающих вульвовагинальный кандидоз, не считается специфичным. Появление симптомов может быть вызвано ростом количества дрожжеподобных грибов, которые ранее колонизировали влагалище, но клинически не обнаруживались.

При осложненном вульвовагинальном кандидозе в патологический процесс может вовлекаться мочевыделительная система, что ведет к развитию уретрита и цистита [26, 29].

Женщин без клинических симптомов не нужно обследовать на *Candida* spp. Во всех ситуациях верификация диагноза должна основываться на сочетании клинической картины и данных лабораторного обследования, проведенного с целью выделения возбудителя инфекционного процесса.

Методы лабораторной диагностики вульвовагинального кандидоза включают:

- микроскопию нативных препаратов или мазков, окрашенных по Граму (обнаружение дрожжевых почкующихся клеток, псевдомицелия);
- культуральное исследование (посев материала на селективную питательную среду Сабуро);
- молекулярно-биологические методы, направленные на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *Candida* spp.

Определение чувствительности к антимикотикам при неосложненных формах не рекомендовано [19, 26, 30].

Неспецифический вагинит

Изучению микробиоценоза при неспецифическом вагините в последнее время уделяется большое внимание. От неспецифического вагинита страдает практически каждая пятая

женщина (19,2%), которая обращается к гинекологу, а среди пациентов с патологическими белями он выявляется в четыре раза чаще [31]. Неспецифический вагинит – инфекционно-воспалительное нетрансмиссионное заболевание влагалища, обусловленное действием условно патогенных микроорганизмов. При нем происходит замещение анаэробных видов лактобацилл, преобладающих в норме, аэробными бактериями, главным образом *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., бактериями семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*) [32, 33]. Полагают, что патогенный потенциал этих микроорганизмов может реализоваться при относительно небольшом их количестве – 10^5 КОЕ/мл. При аэробном дисбалансе дефицит лактобактерий может быть умеренным, «ключевые» клетки отсутствовать, но при этом будет наблюдаться достаточно много клеток десквамированного эпителия влагалища и нейтрофилов, повышение pH влагалища и кокковая флора [34–36].

Известно, что в норме условно патогенные микроорганизмы могут находиться в небольшом количестве в организме человека, не вызывая заболевание, и только при определенных условиях становиться истинно патогенными. Воспаление чаще всего вызвано действием патогенных и условно патогенных микроорганизмов, идентификация которых чрезвычайно важна при выборе терапии. Однако в значительной степени развитие инфекционного процесса определяется состоянием мукозального иммунитета и зависит от иммунологической реактивности макроорганизма. В возникновении заболевания микробный фактор играет такую же роль, как и состояние макроорганизма, и те обстоятельства, которые изменяют его иммунобиологические свойства [37].

Чрезмерный рост микроорганизмов сопряжен с выработкой ими ферментов совместно с тканевыми протеазами и протеазами аккумулированных лейкоцитов, вызывающих



значительную деструкцию тканей. Особенность течения аэробного или неспецифического вагинита – выраженная воспалительная реакция слизистой оболочки.

Среди факторов риска возникновения неспецифического вагинита выделяют:

- нарушение обмена веществ;
- общие инфекционные заболевания;
- алиментарный фактор;
- хронические стрессовые ситуации;
- токсическое воздействие некоторых лекарственных веществ (антибиотиков, цитостатиков, антацидов, глюкокортикостероидов);
- различные экстрагенитальные заболевания;
- осложненное течение беременности и родов (гестоз, швы на шейке матки, перенесенные ВЗОМТ и др.);
- неблагоприятную санитарно-эпидемиологическую обстановку в стационаре;
- особенности сексуальной жизни (большое число половых партнеров, высокую частоту орального и ректогенитальных половых контактов, половые контакты во время менструации) [38, 39].

Симптомы неспецифического вагинита могут быть различными в зависимости от тяжести воспалительного процесса, к наиболее характерным относятся:

- дискомфорт, зуд и жжение в области половых органов;
- обильные выделения, иногда с неприятным запахом (гнойные, молочные, творожистые, пенные, в осложненных случаях кровянистые);
- ноющие боли внизу живота, в том числе при половом контакте;
- дизурические расстройства, диспареуния.

В ходе визуального обследования можно обнаружить гиперемии и отечность наружных половых органов. При контакте шейка матки легко травмируется и кровоточит. Могут быть мелкие кровоизлияния слизистой оболочки влагалища и шейки матки. При тяжелом течении наблюдаются изъязвления эпителия слизистой оболочки влагалища и шейки матки.

Различают острую и хроническую форму течения заболевания. Острая форма отличается ярко выраженными жалобами, а хроническая характеризуется слабо выраженными симптомами.

В большинстве случаев неспецифические вагиниты протекают со скудной симптоматикой, не имеют специфических признаков, обостряются на фоне интеркуррентных заболеваний и переохлаждения.

Диагностика вагинитов обычно не представляет трудности и основывается на данных анамнеза, учете жалоб, результатах клинических и лабораторных исследований. Указания в анамнезе на тяжелые общие заболевания, воспалительные процессы половых органов (аднекситы), нарушения функции яичников и другие патологические состояния, способствующие возникновению заболевания, значительно облегчают диагностику. Большое внимание следует уделять типичным жалобам на зуд в области наружных половых органов, патологические выделения из половых путей (бели) и др. Предположить диагноз неспецифического вагинита можно на основании осмотра в зеркалах, в ходе которого обнаруживается гиперемия, утолщенная, отечная слизистая оболочка влагалища, покрытая серозным или гнойным налетом, легко начинающая кровоточить.

Для диагностики неспецифического вагинита широко применяется микроскопия мазков из влагалища, взятых на стекло и окрашенных по Граму. Положительным считается результат, если в мазках по Граму обнаруживаются лейкоциты (> 20 в поле зрения), микрофлора в большом количестве (чаще смешанная), а патогенные микроорганизмы и грибы отсутствуют. Чтобы уточнить этиологию воспалительного процесса, прибегают к наиболее информативному бактериологическому исследованию выделений, полученных из влагалища. Культуральное исследование позволяет выделить из патологического материала и идентифицировать различные виды возбудителей, выполнить их количественную оценку, определить степень этиологической

значимости и чувствительность выделенных микроорганизмов к антибиотикам. Кроме того, применяется исследование профиля микрофлоры урогенитального тракта методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (тест «Фемофлор 16», Россия). К преимуществам этого метода следует отнести возможность количественной оценки лактобактерий и анаэробной флоры, в том числе по отношению к общей бактериальной массе, а также определение широкого спектра анаэробных бактерий [40, 41].

Инфекционно-воспалительные заболевания редко вызываются одним возбудителем. Многие исследователи указывают на полимикробную этиологию вагинитов, причем в 20–30% наблюдений причиной инфекционного процесса становятся два-три микробных агента [42, 43]. Следует напомнить, что смешанные инфекции характеризуются:

- более тяжелым и длительным течением;
- частым рецидивированием процесса;
- восходящим путем инфицирования;
- хронизацией процесса;
- трудностями выбора терапии;
- неэффективным лечением.

Лечение

В ведении больных с инфекцией, особенно смешанного характера, огромное значение имеет выбор метода терапии, который определяется индивидуально, зависит от клинического течения заболевания, результатов комплексного исследования, особенностей действия препарата (эффективности, диапазона действия и др.). Преимущество имеют комплексные препараты с широким спектром действия (антимикотическим и антибактериальным), которые применяются локально и эффективны в отношении нескольких видов микроорганизмов. Среди преимуществ локальной терапии следует отметить отсутствие системного влияния на организм, минимальный риск побочных реакций, простоту и удобство применения, отсутствие противопоказаний (кроме индивидуальной непереносимости препа-

рата), возможность использования у больных с экстрагенитальной патологией, быстрое попадание в очаг инфекции и быстрое действие.

В настоящее время на российском рынке имеется большой выбор комбинированных препаратов для интравагинального применения, которые активны в отношении широкого спектра патогенов, грибов, простейших и кокковой флоры. Один из таких препаратов Метромикон-Нео® – комбинированный препарат с противопротозойным, противогрибковым и антибактериальным действием, содержащий метронидазол 500 мг и миконазола нитрат 100 мг.

Метронидазол, входящий в состав препарата Метромикон-Нео®, активен в отношении широкого спектра микробных агентов:

- ✓ простейшие *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*;
- ✓ облигатные анаэробные бактерии:
 - грамтрицательные – *Bacteroides* spp. (в том числе *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Prevotella* spp. (*Prevotella bivia*, *Prevotella buccae*, *Prevotella disiens*);
 - грамположительные – *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Mobiluncus* spp.;
- ✓ факультативный анаэроб *Gardnerella vaginalis*.

Противогрибковое средство миконазол (производное азол) при интравагинальном применении активно в основном в отношении *Candida albicans*. Фунгицидный и фунгистатический эффект миконазола обусловлен ингибированием биосинтеза эргостерола оболочки и плазматических мембран грибов, изменением липидного состава и проницаемости клеточной стенки, которые вызывают гибель клетки гриба. Отличительное преимущество препарата перед другими вагинальными формами – запатентованная основа суппозитория Суппоцир АМ®. Полусинтетический глицерид

Суппоцир АМ® обеспечивает быстрое расплавление суппозитория с образованием объемной пенистой массы, которая равномерно распределяется по слизистой оболочке, проникая в труднодоступные складки влажной и обеспечивая высокие биоадгезивные и мукоадгезивные свойства действующих веществ. Метромикон-Нео® осуществляет эффективное лечение инфекционно-воспалительных заболеваний и профилактики рецидивов при следующих показаниях:

- трихомонадный вульвовагинит;
- кандидозный вульвовагинит;
- бактериальный вагиноз;
- вульвовагиниты смешанной этиологии (препарат выбора для проведения эмпирической терапии).

Метромикон-Нео® используется как при острых процессах (по одному суппозиторию утром и на ночь в течение семи дней), так и при хроническом течении (по одному суппозиторию утром и вечером в течение 14 дней). В случае частых рецидивов или отсутствия положительной клинической динамики при лечении другими методами препарат назначают по одному суппозиторию утром и на ночь в течение 14 дней [44].

Результаты многочисленных исследований подтверждают эффективность метронидазола, входящего в состав препарата Метромикон-Нео®, при бактериальных вагинозах и вагинитах смешанной этиологии и позволяют рекомендовать его даже при осложненных формах с формированием биопленки. В клинической практике показано, что применение препарата Метромикон-Нео® почти не приводило к развитию резистентности к терапии и рецидивам заболевания [45].

Было проведено сравнительное открытое рандомизированное исследование с участием женщин со смешанной формой вагинального дисбиоза. Одна группа пациенток (n = 31) получила лечение препаратом Метромикон-Нео® (вагинальные суппозитории два раза в сутки на протяжении семи дней). Вторая группа (n = 30) – интравагинальные аппликации клиндамицином (2%-ный крем один раз в сутки в течение шести

дней). Через два дня после основного лечения всем женщинам назначено средство, содержащее пробиотические штаммы лактобактерий (*Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14 не менее 1×10^9 КОЕ/г), вагинально по одной капсуле один раз в сутки в течение 15 дней. Была показана сравнимая высокая клиническая (96,8 и 96,6% соответственно по критерию «патологические выделения» на 30-й день после окончания курса лечения, $p > 0,05$) и микробиологическая (90,3 и 82,9% соответственно, $p > 0,05$) эффективность в обеих группах. Однако у 17,2% пациенток применение клиндамицина в дальнейшем потребовало антимикотической терапии в связи с выявленной обсемененностью *Candida* spp. При контроле в те же сроки *Lactobacillus* spp. присутствовали у 90,6 и 86,2% пациенток соответственно ($p < 0,005$). Наилучшая комплаентность по шкале Мориски – Грина отмечалась при использовании препарата Метромикон-Нео® по сравнению с клиндамицином (87,1 против 72,4% соответственно), что говорит о большем удобстве применения вагинальных суппозитория Метромикон-Нео® без помех для активной жизни [46, 47].

Профилактика

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, профилактика урогенитальных инфекций подразумевает:

- всестороннее сексуальное просвещение, консультирование в отношении инфекций, передаваемых половым путем, в том числе вируса иммунодефицита человека, до и после тестирования на их наличие;
- консультирование в отношении более безопасного секса, пропаганду использования презервативов, которые при условии правильного и систематического применения являются одним из самых эффективных методов защиты от инфекций, передаваемых половым путем, включая вирус иммунодефицита человека. Женские презервативы эффективны и безопасны, но не так широко используются в национальных программах, как мужские [48];



- меры, ориентированные на основные и уязвимые группы населения: подростков, работников секс-индустрии, мужчин, имеющих секс с мужчинами, и лиц, употребляющих инъекционные наркотики;
- просвещение и консультирование с учетом потребностей подростков.

Заключение

Значительная распространенность инфекционно-воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта, которые нередко становятся причиной серьезных нарушений репродуктивной функции и осложнений во время бере-

менности, родов и послеродового периода, – одна из наиболее актуальных проблем гинекологии. Сейчас чаще всего встречаются смешанные инфекции, которые, с одной стороны, могут протекать тяжело и длительно, часто рецидивируя, а с другой – клинически не проявляться, вплоть до развития осложнений, и вызывать определенные трудности при постановке диагноза и выборе терапии. В настоящее время при лечении вульвовагинальных инфекций смешанной этиологии предпочтение отдается комбинированным препаратам для интравагинального применения, которые активны в отношении широкого

спектра патогенных микроорганизмов. Метромикон-Нео® – один из таких препаратов. Его отличительное преимущество – основа суппозитория Суппоцир АМ®, которая обеспечивает высокие биоадгезивные и мукоадгезивные свойства действующих веществ – компонентов препарата. Метромикон-Нео® оптимален по составу, благодаря чему оказывает противогрибковый, противопротозойный и противомикробный эффект при отсутствии заметных побочных реакций и может быть одним из препаратов выбора для лечения вульвовагинальных инфекций у женщин репродуктивного возраста. ☺

Литература

1. Hainer B.L., Gibson M.V. Vaginitis: diagnosis and treatment // Am. Fam. Physician. 2011. Vol. 83. № 7. P. 807–815.
2. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии / под общ. ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. М.: Литтерра, 2015.
3. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
4. Савченко Т.Н., Хашукоева А.З., Ильина И.Ю. и др. Воспалительные заболевания органов малого таза: влияние на репродуктивное состояние женщин, перспективы лечения // Лечащий врач. 2014. № 12. С. 8–11.
5. Нестеров И.М., Айламазян Э.К., Толоян А.А. Оптимизация местной терапии вагинальных инфекций и дисбиозов // Акушерство и гинекология. 2010. № 6. С. 70–75.
6. Кира Е.Ф., Муслимова С.З. Неспецифический вагинит и его влияние на репродуктивное здоровье женщины (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2008. Т. 14. № 5. С. 8–14.
7. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Карапетян Т.Э. и др. Роль оппортунистических вагинальных инфекций и факторов врожденного иммунитета у беременных в реализации внутриутробной инфекции // Проблемы репродукции. 2013. Т. 19. № 4. С. 95–98.
8. Higgins R.D., Saade G., Polin R.A. et al. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis // Obstet. Gynecol. 2016. Vol. 127. № 3. P. 426–436.
9. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности // Акушерство и гинекология. 2012. № 1. С. 128–136.
10. Радзинский В.Е., Тигиева А.В. Вульвовагинальные болезни: возможность патогенетической терапии // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 45. С. 38–43.
11. Воронова О.А. Внедрение инновационных технологий на этапе реабилитации больных с вагинальной патологией и инфекциями, передаваемыми половым путем // Тезисы II Всероссийского конгресса дерматовенерологов. СПб., 2007.
12. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 21–35.
13. Радзинский В.Е., Кипяtkова Н.Г., Мухтарова А.В. Биомониторинг гениталий при угрожающем невынашивании и преждевременных родах // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2009. № 6. С. 364–373.
14. Reis A.J. Treatment of vaginal infections: candidiasis, bacterial vaginosis and trichomoniasis // J. Am. Pharm. Assoc. 1997. Vol. 37. № 5. P. 563–569.
15. Прилепская В.Н., Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
16. Гинекология. Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
17. Krauss-Silva L., Moreira M.E., Alves M.B. et al. A randomised controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with bacterial vaginosis: preliminary results // Trials. 2011. Vol. 12. ID 239.
18. Leppäluoto P.A. Bacterial vaginosis: what is physiological in vaginal bacteriology? An update and opinion // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2011. Vol. 90. № 12. P. 1302–1306.
19. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин / под ред. В.Н. Прилепской, Е.Ф. Киры. М., 2019.
20. Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Бровкина Т.В. и др. Генитальные инфекции и локальные препараты комплексного действия (опыт применения) // Гинекология. 2014. Т. 16. № 5. С. 43–47.
21. Ozturk S., Caliskaner Z., Karaayvaz M. et al. Hypersensitivity to aeroallergens in patients with recurrent vulvovaginitis of undetermined etiology // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2007. Vol. 33. № 4. P. 469–500.
22. Weissenbacher T.M., Witkin S.S., Gingelmaier A. et al. Relationship between recurrent vulvovaginal candidosis and im-

- mune mediators in vaginal fluid // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2009. Vol. 144. № 1. P. 59–63.
23. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика, принципы терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
 24. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 // MMWR Recomm. Rep. 2015. Vol. 64. № RR-03. P. 1–137.
 25. Foxman B., Muraglia R., Dietz J.P. et al. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey // J. Low Genit. Tract. Dis. 2013. Vol. 17. № 3. P. 340–345.
 26. 2015 STD treatment guidelines diseases characterized by vaginal discharge // www.cdc.gov/std/tg2015/candidiasis.htm.
 27. Jung H.S., Ehlers M.M., Lombaard H. et al. Etiology of bacterial vaginosis and polymicrobial biofilm formation // Crit. Rev. Microbiol. 2017. Vol. 43. № 6. P. 651–667.
 28. Sobel J.D. Vaginitis, vulvitis, cervicitis and cutaneous vulval lesions // Infectious diseases. 4th ed. / ed. by J. Cohen, W.G. Powderly, S.M. Opal. Elsevier, 2017. P. 483–491.
 29. Muzny C.A., Schwabke J.R. Biofilms: an underappreciated mechanism of treatment failure and recurrence in vaginal infections // Clin. Infect. Dis. 2015. Vol. 61. № 4. P. 601–606.
 30. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Современные возможности диагностики и лечения вульвовагинального кандидоза // Медицинский совет. 2019. № 13. С. 42–48.
 31. Анкирская А.С. Неспецифический вагинит // Венеролог. 2005. № 3. С. 57–60.
 32. Donders G.G., Vereecken A., Bosmans E. et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis // BJOG. 2002. Vol. 109. № 1. P. 34–43.
 33. Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И. Возможности повышения эффективности терапии неспецифического вагинита и цервицита // Лечащий врач. 2014. № 12. С. 79–82.
 34. Tempera G., Furneri P.M. Management of aerobic vaginitis // Gynecol. Obstet. Invest. 2010. Vol. 70. № 4. P. 244–249.
 35. Бурменская О.В. Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2014.
 36. Lamont R.F., Taylor-Robinson D. The role of bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, abnormal vaginal flora and the risk of preterm birth // BJOG. 2010. Vol. 117. № 1. P. 119–120.
 37. Серов В.Н. Особенности инфекции в акушерстве, гинекологии и перинатологии // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14. № 1. С. 2–6.
 38. Муслимова С.З. Дифференциальная диагностика и оптимизация лечения нетрансмиссионных инфекций влагалища и вульвы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
 39. Ширева Ю.В., Сандакова Е.А., Карпунина Т.И. Неспецифический аэробный вагинит – «новое» или «старое» заболевание? // Медицинский альманах. 2010. № 4. С. 164–168.
 40. Липова Е.В., Болдырева М.Н., Витвицкая Ю.Г. Новый высокочувствительный способ диагностики дисбаланса нормо- и условно-патогенной биоты у женщин на ранних стадиях // Consilium Medicum. 2009. Т. 11. № 6. С. 47–51.
 41. Ворошилина Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е. и др. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной полимеразной цепной реакции: что есть норма? // Акушерство и гинекология. 2011. № 1. С. 57–65.
 42. Анкирская А.С. Неспецифические вагиниты. Клиническая микробиология и антимикробная терапия // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2000. № 2. С. 29–31.
 43. Рахматулина М.Р., Шаталова А.Ю. Современные представления о микробиоценозе вагинального биотопа и его нарушениях у женщин репродуктивного возраста // Вестник дерматологии и венерологии. 2009. № 3. С. 38–42.
 44. Метромикон-Нео. Рег. № РУ ЛП-001676 от 28.04.2012: инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата // www.grls.rosminzdrav.ru.
 45. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., Князева Т.П. Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения // РМЖ. Мать и дитя. 2018. Т. 1. № 2. С. 48–53.
 46. Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубинина Э.Р. и др. Преконцепционная подготовка пациенток со смешанным вагинальным дисбиозом // РМЖ. Мать и дитя. 2019. Т. 2. № 2. С. 113–119.
 47. Дикке Г.Б. Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий // РМЖ. Мать и дитя. 2019. Т. 2. № 4. С. 307–313.
 48. Green K.A., Zarek S.M., Catherino W.H. Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract // Fertil. Steril. 2015. Vol. 104. № 6. P. 1351–1357.

Vulvovaginal Infections and Women's Health

V.N. Prilepskaya, MD, PhD, Prof., P.R. Abakarova, PhD, D.D. Mukhambetaliyeva

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow

Contact person: Patimat R. Abakarova, p_abakarova@oparina4.ru

The article deals with the diagnosis and treatment of infectious and inflammatory diseases of the lower genital tract. It is noted that in the recent years, mixed infections are most common, that is why for their therapy combined drugs should use that are active against a wide range of pathogens.

Key words: infectious and inflammatory diseases, vulvovaginal infections, mixed infections

Метронидазол 500 мг + Миконазола нитрат 100 мг

avexima

МЕТРОМИКОН-НЕО

Ценность для женского здоровья



- Два вещества – три действия¹
- Активен в отношении *Gardnerella vaginalis*^{1, 3}
- Способствует разрушению бактериальной биоплёнки^{2, 3}



СУППОЦИР АМ – оптимальная основа суппозитория, которая расплавляется под действием температуры тела и способствует равномерному распределению действующих веществ

ОАО «Авексима», 125284, г. Москва, Ленинградский пр., дом 31 А, стр. 1, тел. +7 (495) 258-45-28

www.avexima.ru

1. Инструкция по медицинскому применению препарата; 2. McMillan A., Dell M., Zellar M.P., Cribby S., Martz S., Hong E., Fu J., Abbas A., Dang T., Miller W., Reid G. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. Colloids Surf. B Biointerfaces. 2011; 86:58–64; 3. Пестрикова Т.Ю. «Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения», РМЖ Акушерство и Гинекология 2018, № 2.

ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Тромбофилические нарушения как предикторы акушерской патологии

В рамках симпозиума рассматривалась роль тромбофилических нарушений в неудачных исходах беременности и репродуктивных потерях. Обсуждались возможности снижения частоты гестационных осложнений и перинатальной патологии путем оптимизации диагностики и лечения пациенток с бесплодием и привычным выкидышем.



Д.м.н.
М.Г. Николаева

На современном этапе именно вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) зачастую помогают решать проблему бесплодного брака, поэтому активное внедрение ВРТ в клиническую практику обуславливает актуальность повышения их эффективности и безопасности. Доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, д.м.н. Марина Геннадьевна НИКОЛАЕВА напомнила, что любая ВРТ – фактор тромбогенного риска. Индукция овуляции хорионическим гонадотропином человека и дотация эстрогенов приводят к увеличению концентрации фактора роста эндотелия сосудов

Опыт использования низкомолекулярных гепаринов в программах вспомогательных репродуктивных технологий

(vascular endothelial growth factor – VEGF). В результате, с одной стороны, автоматически повышается содержание тканевого фактора (tissue factor – TF), вследствие чего растет число полученных ооцитов, и это хороший прогноз для программы ВРТ. С другой стороны, снижается выделение ингибитора пути тканевого фактора (tissue factor pathway inhibitor – TFPI), что в конечном итоге ведет к нарушению имплантации. Кроме того, сама по себе процедура способствует увеличению содержания всех прокоагулянтов, повышает тромбогенность крови и риск возможных тромбоэмболических осложнений^{1,2}.

Недостаточность научных данных, устанавливающих влияние гемостазиологических изменений на исходы программ ВРТ, послужила основанием для инициации в 2010 г. собственного исследования сотрудниками Алтайского филиала Национального медицинского исследовательского центра гематологии и Центра репродукции при Краевой клинической больнице под руководством профессора А.П. Момота. Продолжительность проспектив-

ного исследования составила пять лет (2010–2015). Была поставлена задача установить роль нарушений в системе гемостаза и фибринолитической активности крови в возникновении неудач ВРТ и определить возможность их терапевтической коррекции.

В исследовании приняли участие 765 женщин в возрасте от 24 до 42 лет ($33,4 \pm 3,9$ года). Они принадлежали к европеоидной расе и в подавляющем большинстве имели трубный фактор бесплодия (87,5%).

Исследование проходило в два этапа. На первом этапе ($n = 163$) изучалась роль нарушений в системе гемостаза и фибринолитической активности крови в возникновении неудач программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Второй этап ($n = 602$) был посвящен оценке эффективности терапевтических мероприятий. Были выбраны пять точек, обусловленных критическими периодами как во время имплантации, так и в период становления хориона. В том числе три на первом этапе: перед началом гормональной стимуляции, за два-три дня до пункции

¹ Rogolino A., Coccia M.E., Fedi S. et al. Hypercoagulability, high tissue factor and low tissue factor pathway inhibitor levels in severe ovarian hyperstimulation syndrome: possible association with clinical outcome // Blood Coagul. Fibrinolysis. 2003. Vol. 14. № 3. P. 277–282.

² Curvers J., Nap A.W., Thomassen M.C. et al. Effect of in vitro fertilization treatment and subsequent pregnancy on the protein C pathway // Br. J. Hematol. 2001. Vol. 115. № 2. P. 400–407.

фолликула, на 13–14-й день после переноса эмбрионов. И две на втором этапе: 6–7-я и 12–13-я недели беременности. Проанализировано 25 лабораторных параметров, описывающих коагуляционную и фибринолитическую активность крови, включая оценку генерации тромбина (эндогенный тромбиновый потенциал (ЭТП) и пик тромбина) и определение индекса активирующей фибринолиз способности эндотелия (АФСЭ) по соотношению активностей тканевого активатора плазминогена (tissue plasminogen activator – t-PA) и ингибитора активатора плазминогена первого типа (plasminogen activator inhibitor – PAI-1): $\text{АФСЭ} = \text{t-PA/PAI-1} \times 100\%$.

В качестве методов терапевтического воздействия использовались перемежающаяся пневматическая компрессия (ППК) два раза в неделю с 30-минутным наложением манжеты аппарата на правую руку и прием низкомолекулярного гепарина (НМГ) – надропарина кальция в дозе 0,6 мл/сут. В результате проведенного исследования установлено, что изменения показателей системы гемостаза (избыточная генерация тромбина и/или низкая фибринолитическая активность) на этапе стимуляции овуляции в циклах ЭКО отмечались у 78,8% пациенток. Практически у такого же количества пациенток (70,7%) изменились показатели гемостаза на шестой – восьмой неделе беременности, наступившей в программе ЭКО. Рассчитаны критические пороговые значения тестов, сопряженных с риском неудачных попыток циклов ЭКО:

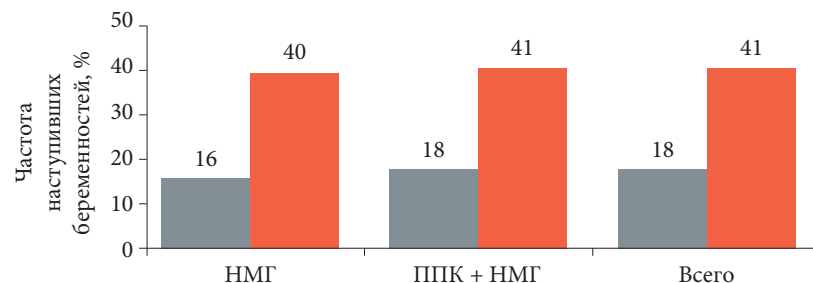
- ЭТП > 1900 нмоль/мин (отношение шансов 27,8, $p = 0,0001$);
- пик тромбина > 360 нмоль/л (отношение шансов 22,8, $p = 0,0001$);
- индекс АФСЭ > 11% (отношение шансов 11,5, $p = 0,003$).

В рамках второго этапа на основании полученных лабораторных параметров сформированы группы женщин, которые

нуждались в терапевтической коррекции нарушений в системе гемостаза, проводившейся при добровольном согласии пациенток. Женщинам со сниженной фибринолитической активностью до начала процедуры ЭКО выполнялись четыре сеанса ППК. Пациентки с высокой генерацией тромбина принимали препарат Фраксипарин (надропарин кальция) по 0,6 мл в сутки, а пациентки с высокой генерацией тромбина и нарушенным фибринолизом не только получали Фраксипарин, но и проходили курс компрессионной пневмокомпрессии. За два-три дня до пункции фолликулов яичников терапия отменялась и возобновлялась со следующего дня после процедуры. Лечение продолжалось до проведения ультразвукового исследования с целью установления факта беременности. При положительном результате пациентки получали предложенную терапию вплоть до 12-й недели гестации, при отрицательном результате терапевтические мероприятия отменялись. В группах пациенток с критическими порогами найденных сдвигов при проведении терапии по заданному алгоритму по завершении программы ЭКО отмечены снижение способности к генерации тромбина по показателям

ЭТП и пика тромбина на 13,9% ($p = 0,0041$) и 11,6% ($p = 0,0038$) соответственно и увеличение фибринолитической активности по индексу АФСЭ в 2,1 раза ($p = 0,0001$). Клинический эффект предложенного терапевтического воздействия выразился в повышении частоты благоприятных исходов ЭКО. В частности, на фоне обоснованного назначения НМГ при исходно высокой генерации тромбина беременность в цикле ЭКО наступала на 24% чаще, а на фоне комбинированной терапии «НМГ + ППК» – на 23% чаще ($p < 0,0001$) (рис. 1). В рамках второго этапа исследования также был разработан алгоритм диагностики и коррекции нарушений в системе гемостаза на ранних сроках беременности, наступившей в программе ЭКО. После проведения исследования системы гемостаза при установлении факта наступления беременности у пациенток без предшествующих нарушений гемокоагуляции в цикле ЭКО и уровне эндогенного тромбинового потенциала выше 2050 нмоль/л назначался Фраксипарин в профилактической дозе 0,6 мл в сутки на протяжении первого триместра. Если на шестой – восьмой неделе гестации у пациенток без нарушений гемокоагуляции показатель

- Нуждающиеся в лечении, но непролеченные ($n = 171$)
- Нуждающиеся в лечении и пролеченные ($n = 311$)



При исследовании всех исходов $p < 0,0001$.

Рис. 1. Результативность циклов ЭКО при проведении терапевтической коррекции (установление беременности на основании данных ультразвукового обследования на 21-е сутки после переноса эмбриона)

акушерство



Рис. 2. Влияние терапевтической коррекции избыточной генерации тромбина и гипофибринолиза в цикле ЭКО и в течение первого триместра беременности на частоту ранних репродуктивных потерь

ЭТП превышал 2165 ммоль/л, им также назначался Фраксипарин в профилактической дозе 0,6 мл в сутки до 12-й недели беременности. Результаты исследования продемонстрировали эффективность предложенного терапевтического подхода для снижения удельного веса ранних репродуктивных

потерь в циклах ЭКО. В группе пациенток с выявленными нарушениями в системе гемостаза и не получавшими терапевтической коррекции ранние репродуктивные потери составили 22,6% случаев. В группе пациенток, прошедших курс терапии по предложенному алгоритму, только в цикле ЭКО число репродуктивных

потерь (неразвивающиеся беременности) было в 4,6 раза ниже и составило 4,8%. В случае продолжения терапии Фраксипарином в профилактической дозе в течение первого триместра ранних репродуктивных потерь не зарегистрировано (рис. 2).

Результаты исследования позволяют сделать некоторые важные выводы:

- избыточная генерация тромбина в плазме крови и/или низкая фибринолитическая активность в цикле ЭКО наблюдаются в 78,8% случаев;
- терапевтическая коррекция нарушений в системе гемостаза в цикле ЭКО увеличивает частоту наступления беременности на 23%;
- гематологическая коррекция нарушений в системе гемостаза в первом триместре беременности способствует уменьшению репродуктивных потерь на 22,6%.



К.м.н.
Т.В. Кирсанова

Как известно, антифосфолипидный синдром (АФС) – это аутоиммунная тромбофилия, которая обусловлена взаимодействием антител к фосфолипидам с компонентами свертывающей системы крови, тромбоцитами и эндоте-

Опасности антифосфолипидного синдрома в акушерстве

лиальными клетками, приводящим к активации механизмов тромбообразования и сосудистого повреждения, что проявляется тромбозами различной локализации и/или акушерской патологией. По словам старшего научного сотрудника отделения репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, к.м.н. Татьяны Валерьевны КИРСАНОВОЙ, достаточно часто (от 3 до 21%) при АФС отмечается HELLP-синдром (сочетание трех симптомов: гемолиза, увеличения уровня печеночных ферментов и тромбоцитопении).

HELLP-синдром, развившийся в рамках как первичного, так и вторичного АФС, характеризуется достаточно высокой летальностью, достигающей 4%. А если после родоразрешения симптомы тромботической микроангиопатии не регрессируют, то вероятность развития катастрофического АФС увеличивается, и в этих случаях летальность достигает 50%, несмотря на адекватные методы лечения³. Специалистам нужно быть предельно внимательными, если до или во время беременности обнаруживались антифосфолипидные антитела, а в анамнезе были тромбозы или синдром потери плода⁴. Акушерские осложнения при АФС могут проявляться тремя

³ Appenzeller S., Souza F.H., Wagner Silva de Souza A. et al. HELLP syndrome and its relationship with antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies // Semin. Arthritis Rheum. 2011. Vol. 41. № 3. P. 517–523.

⁴ Aguiar C.L., Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome: how to diagnose a rare but highly fatal disease // Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. 2013. Vol. 5. № 6. P. 305–314.

и более последовательными потерями беременности до десяти недель, одной и более необъяснимыми потерями беременности после десяти недель, одними и более преждевременными родами (до 34 недель) из-за преэклампсии и ее осложнений. Они могут реализоваться в виде ранних репродуктивных потерь, синдрома задержки роста и развития плода или его гибели, преэклампсии, тромбозов.

По данным литературы, АФС чаще всего манифестирует с тромбоцитопенией (21,9%) и сетчатого ливедо – тяжелого ишемического поражения кожи, которое развивается вследствие тромбозов сосудов дермо-эпидермального стыка и не исчезает при надавливании (20,4%), и гораздо реже с синдрома потери плода (8,3%)⁵.

Сегодня одним из ведущих механизмов, лежащих в основе неблагоприятных исходов беременности у женщин с АФС, считается избыточная активация локальной системы комплемента, а не гиперкоагуляция как таковая. Важно отметить, что эффективность гепаринов можно объяснить не прямым антикоагулянтным действием, а ингибированием избыточной активации системы комплемента.

Какие лабораторные предикторы высокого риска тромбоза и синдрома потери плода существуют? По данным ис-

следования NOH-APS, высокие уровни антител кардиолипина больше характерны для ранних потерь беременности, тогда как наличие волчаночного антикоагулянта – для поздних⁶. Исследование PROMISSE в свою очередь постулирует, что с неблагоприятными исходами беременности коррелирует только наличие волчаночного антикоагулянта⁷. Однако не стоит забывать о маркерах высокого риска при АФС, поскольку позитивность сразу по нескольким классам антифосфолипидных антител свидетельствует о более высоком риске реализации любого тромботического события.

Какова должна быть оптимальная терапевтическая тактика? Говоря о методах лечения, докладчик констатировала, что роль многих из них при АФС явно переоценена. Например, не известны реальная эффективность и безопасность дипиридамола, поскольку он не изучался у беременных с АФС в контролируемых клинических испытаниях. Внутривенный иммуноглобулин проходил испытания по применению у беременных с АФС, и его эффективность была ниже, чем у гепаринов в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК). Поэтому при акушерском АФС введение иммуноглобулина внутривенно в рутинной практике не реко-

мендуется⁸. Плазмаферез может механически удалить антитела, но они вновь синтезируются. Кроме того, процедура может осложняться нежелательными явлениями и не имеет доказанной эффективности при АФС. В настоящее время проведение плазмафереза показано только при катастрофическом АФС. Наиболее эффективными и безопасными средствами являются антикоагулянты. Однако применение только АСК не улучшает исходы беременности. Два проспективных исследования, сравнивавших эффективность низких доз АСК и сочетания АСК с нефракционированным гепарином, продемонстрировали успех комбинированной терапии^{9,10}.

С появлением НМГ были доказаны их эффективность и безопасность при акушерской патологии у женщин с АФС. Поэтому еще одним стандартом ведения женщин с АФС и тремя последовательными ранними потерями беременности является использование НМГ в сочетании с низкими дозами АСК¹¹. Считается, что такое лечение позволяет снизить показатели мертворожденности при синдроме потери плода, а кроме того, контролировать тромботические риски при беременности, поэтому оно рекомендовано всеми сообществами, включая Ассоциацию то-ракальных хирургов.

акушерство

⁵ Alarcón-Segovia D. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome // J. Rheumatol. 1992. Vol. 19. № 11. P. 1778–1781.

⁶ Ruffatti A., Calligaro A., Hoxha A. et al. Laboratory and clinical features of pregnant women with antiphospholipid syndrome and neonatal outcome // Arthritis Care Res. 2010. Vol. 62. № 3. P. 302–307.

⁷ Kim M.Y., Buyon J.P., Guerra M.M. et al. Angiogenic factor imbalance early in pregnancy predicts adverse outcomes in patients with lupus and antiphospholipid antibodies: results of the PROMISSE study // Am. J. Obstet. Gynecol. 2016. Vol. 214. № 1. P. e1–108.

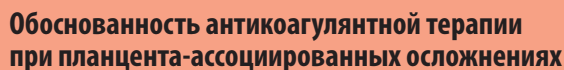
⁸ Triolo G., Ferrante A., Ciccio F. et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies // Arthritis Rheum. 2003. Vol. 48. № 3. P. 728–734.

⁹ Empson M., Lassere M., Craig J.C., Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. Vol. 18. № 2. CD002859.

¹⁰ Baskos M., Rai R., Baxter N. et al. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin // Br. J. Obstet. Gynecol. 1999. Vol. 106. № 2. P. 102–107.

¹¹ Rai R., Cohen H., Dave M., Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies) // BMJ. 1997. Vol. 314. № 7076. P. 253–257.

с АФС призвала ориентироваться на НМГ. Среди этой группы препаратов надропарин кальция (Фраксипарин) характеризуется низким молекулярным весом и, следовательно, наименьшим риском геморрагических осложнений, кроме того, он демонстрирует наибольшую биодоступность¹².



- при наличии четырех и более факторов риска тромбо-

Помимо тромботических механизмов существует и воспалительное поражение, приводящее к повреждению плаценты и вносящее лепту в развитие плацентарно-ассоциированных осложнений. Наиболее яркий пример сово-

¹³ Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists // www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf.

за – НМГ в профилактических дозах на протяжении всей беременности и шести недель послеродового периода;

- при наличии трех факторов риска – НМГ в профилактических дозах с 28-й недели беременности и в течение шести недель послеродового периода;
- при наличии двух факторов риска – НМГ в профилактических дозах в течение десяти дней послеродового периода.

Нужно отметить, что на ранних сроках беременности НМГ назначаются при синдроме гиперстимуляции яичников, тяжелой рвоте беременных или беременности после ЭКО при наличии двух факторов риска.

Безусловно, необходимо проводить оценку риска тромбоза после родов. Пациенткам с высоким риском тромбозов НМГ назначается на шесть недель, со средним риском – на десять дней.

Как уже отмечалось, применение НМГ уменьшает риск развития тромбоза и улучшает исходы беременности. Однако не все НМГ одинаковы, у каждого препарата есть свои особенности. Так, Фраксипарин (надропарин), оказывая быстрое антитромботическое действие

и обладая стойким эффектом, характеризуется высокой степенью безопасности, в первую очередь в отношении развития кровотечения, простотой назначения и отсутствием необходимости строгого лабораторного контроля. Как отметил Н.К. Тетруашвили, именно безопасность Фраксипарина в отношении развития кровотечения – один из главных аргументов его использования на ранних сроках беременности. Благодаря низкой молекулярной массе Фраксипарин демонстрирует в исследованиях улучшенный антитромботический эффект и высокую безопасность. G. Simonneau и соавт. (2006) установили, что при применении Фраксипарина риск больших кровотечений уменьшается на 36% по сравнению с эноксапарин¹⁴. Доказано, что среди всех НМГ Фраксипарин – наиболее безопасный в отношении гепарин-индуцированной тромбоцитопении и активации тромбоцитов¹².

За последние годы было опубликовано сразу несколько руководств, регламентирующих использование НМГ в лечении и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий, в том числе в акушерстве и гинекологии. Необходимо

отметить, что препарат Фраксипарин (надропарин) внесен в российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий в акушерстве и гинекологии 2014 г., а также во многие современные международные рекомендации^{15, 16}. Согласно международным рекомендациям, профилактическая доза Фраксипарина составляет 2850 МЕ/сут (0,3 мл), лечебная – 86 МЕ/кг два раза в сутки или 171 МЕ/кг один раз в сутки.

Применение НМГ показано при тромбозе во время беременности и тромбофилиях высокого риска без тромбозов (моновиготной мутации фактора V Лейдена, гена протромбина, антипротромбина III) в профилактических дозах в течение всей беременности и шести недель послеродового периода.

«Необходимы дальнейшие исследования роли НМГ в предотвращении осложнений беременности. В нашем отделении мы широко и с успехом применяем надропарин у пациенток с плацента-ассоциируемыми проблемами в анамнезе для предотвращения осложнений текущей беременности», – уточнила Н.К. Тетруашвили в заключение.

Клинические случаи ведения беременности при тромбозах легочной артерии

Тромбофилия – патологическое состояние, вызванное комбинацией врожденных и/или приобретенных факторов риска, клинически реализованных развитием тромбоза. Однако, как отметила заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института медицины и психологии Новосибирского государственного универ-

ситета, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Наталья Михайловна ПАСМАН, диагноз тромбофилии правомочен только при клиническом эквиваленте артериального или венозного тромбоза, соответствующей лабораторной картине и генетически подтвержденной клинически значимой тромбогенной мутации.



Профессор, д.м.н.
Н.М. Пасман

¹⁴ Simonneau G., Laporte S., Mismetti P. et al. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer // J. Thromb. Haemost. 2006. Vol. 4. № 8. P. 1693–1700.

¹⁵ Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. М., 2014.

¹⁶ Bates S.M., Middeldorp S., Rodger M. et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism // J. Thromb. Thrombolysis. 2016. Vol. 41. P. 92–128.

Заподозрить у пациентки тромбофилию позволяет отягощенный анамнез, а именно перенесенные близкими родственниками инсульты, инфаркты, тромбозы в возрасте до 50 лет, кроме того, возможные тромбозы и тромбоэмболии у пациентки во время родов и в послеродовом периоде, тромбозы на фоне комбинированных оральных контрацептивов, а также задержка внутриутробного развития плода, мертворождения, преждевременная отслойка плаценты, ранняя преэклампсия, HELLP-синдром в анамнезе.

Патогенез тромбоза при беременности включает стаз крови, повреждение сосудов и гиперкоагуляцию крови. Не случайно один из ведущих российских экспертов в области клинической гемостазиологии, профессор А.Д. Макария отмечал, что беременность – своеобразный «гестационный экзамен» организма на тромбофилическое состояние. По статистике, частота тромбозов при беременности возрастает в десять раз, а вероятность развития тромбозов после родов в четыре – шесть раз выше, чем во время беременности. В среднем частота тромбоэмболических осложнений колеблется от 0,6 до 1,3 случая на 1000 родов. При этом ТЭЛА остается основной причиной материнской смертности¹⁷. Дополнительными факторами, потенцирующими клинические эффекты тромбофилии у беременных, считаются эндотоксемия, вирусная инфекция, септические осложнения, ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, операция, гиповолемия и гиподинамия.

Фатальные тромбозы при беременности зачастую обусловлены недооценкой клинических симптомов и факторов риска, неверным диагнозом и неадекватным лечением. Современные интегральные тесты оценки состояния гемостаза представлены тестом генерации тром-

бина, тромбоэластографией, тестом тромбодинамики, внедрение которых целесообразно в большинстве крупных акушерско-гинекологических стационаров и клиник. Однако возможность их применения не исключает необходимости проведения рутинных тестов по исследованию коагуляционного потенциала и системы естественных антикоагулянтов, например скрининга нарушений в системе протеина С и других факторов.

Осуществляется балльная оценка риска венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве, включающая данные анамнеза и акушерско-гинекологических факторов. Наличие умеренного риска (2 балла) дает основание для назначения ППК и НМГ в течение шести-семи дней, высокого и очень высокого риска (3 и более баллов) – ППК и НМГ в течение шести недель после родов.

Надропарин кальция и эноксапарин натрия считаются препаратами первого выбора для профилактики и терапии тромбозов во время беременности и после родов. Надропарин кальция благодаря хорошей эффективности и более высокому профилю безопасности, в первую очередь в отношении кровотечений, показан к применению и на ранних сроках беременности.

Далее профессор Н.М. Пасман разобрала три клинических случая ведения беременности при ТЭЛА, в лечении которых принимали участие специалисты городской клинической больницы № 1 г. Новосибирска и Регионального сосудистого центра.

Клинический случай 1. Массивная тромбоэмболия легочной артерии в третьем триместре беременности

Пациентка Т., 32 года, четвертая беременность (в анамнезе три самопроизвольных выкиды-

ша). 30 января 2019 г. доставлена по скорой помощи в отделение патологии беременности городской клинической больницы № 1 г. Новосибирска из женской консультации, куда обратилась, чтобы встать на учет при сроке беременности 24–25 недель. Данные осмотра: жалобы на усталость, одышку при нагрузке, отеки и боль в левой нижней конечности, которые появились с начала января. За неделю до визита состояние ухудшилось: развилась слабость. Артериальное давление повышено (артериальная гипертензия) – 140/90 мм рт. ст.

С 30 января по 4 февраля 2019 г. находилась в отделении патологии беременности с дальнейшим переводом в отделение реанимации и интенсивной терапии № 3, где ей поставлен диагноз: беременность III, 24–25 недель; продольное положение, головное предлежание плода; умеренная преэклампсия; хроническая урогенитальная инфекция; хроническая вторичная плацентарная недостаточность.

Пациентке при поступлении провели лабораторное исследование системы гемостаза крови, результаты которого выявили повышение уровня Д-димера – 7,2. При выполнении компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастированием верифицирована двусторонняя тромбоэмболия легочной артерии с плотным очагом S3 левого легкого. Источник – тромбоз левой нижней конечности, по данным ультразвукового исследования вен нижних конечностей.

Клинический диагноз: неокклюзирующий тромбоз подвздошных вен слева; посттромботический тромбоз глубоких вен левой нижней конечности с признаками реканализации; субмассивная двусторонняя тромбоэмболия легочной артерии; беременность IV, 24–25 недель, роды четвертые; гестационная артериальная гипер-

¹⁷ Ageno W., Squizzato A., Garcia D., Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism // Semin. Thromb. Hemost. 2006. Vol. 32. № 7. P. 651–658.

тензия; анемия сочетанного генеза легкой степени тяжести; хроническая урогенитальная инфекция.

Специалистами НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск), в частности профессором А.А. Карпенко, рекомендована терапия с применением НМГ.

При повторном лабораторном исследовании системы гемостаза крови выявлены волчаночный антикоагулянт в среднем титре, чрезмерная активность фактора свертывания крови VIII, гипер-агрегация тромбоцитов. Таким образом, был верифицирован диагноз АФС.

Пациентке Т. при массе тела 70 кг была назначена терапия по следующей схеме: НМГ над-пропарин кальция в лечебной дозе 0,6 мл два раза в сутки, амлодипин 5 мг/сут и метопролол 12,5 мг два раза в сутки. На фоне лечения исчезла одышка, улучшились показатели системы гемостаза: уровень Д-димера снизился с 7,2 до 1,68, увеличился показатель фибриногена до 6,08 мг/л, активированное парциальное тромбопластиновое время выросло до 46,2, протромбиновый индекс составил 113,1. Международное нормализованное отношение анализа крови нормализовалось в сторону гипокоагуляции.

Спустя три недели, 16 февраля 2019 г., у пациентки возник болевой синдром в верхней трети левого бедра. Ультразвуковое исследование вен брюшной полости и нижних конечностей – с отрицательной динамикой. Выявлено прогрессирование неокклюзирующего тромбоза, флотация верхушки тромба до 7 см большой подкожной вены левой нижней конечности.

Клинический диагноз: беременность IV, 27 недель, четвертые роды; комбинированная тромбофилия – АФС в сочетании с носительством тромбогенных полиморфизмов генов системы гемостаза, повышением активности фактора свертывания

крови VIII, гипергомоцистеинемия; прогрессивный неокклюзирующий тромбоз (с флотацией) поверхностной бедренной вены левой нижней конечности; субмассивная двусторонняя тромбоэмболия легочной артерии; гестационная гипертензия; анемия сочетанного генеза легкой степени тяжести; хроническая урогенитальная инфекция.

Спустя несколько дней у пациентки стало расти давление в легочной артерии, вновь появились признаки незначительной одышки, несмотря на то что компьютерная томография органов грудной клетки с контрастом от 2 марта 2019 г. ухудшения не выявила.

В связи с усугублением состояния плода (нарушение маточно-плацентарного кровотока второй степени) на сроке 27–28 недель беременности 8 марта 2019 г. было проведено экстренное родоразрешение. Была осуществлена лапаротомия по Пфанненштилю, кесарево сечение в нижнем сегменте поперечным разрезом. Ребенок родился живым, хотя и недоношенным – весом 920 г и ростом 35 см. Общая кровопотеря на фоне использования НМГ составила всего 500 мл. Терапия НМГ продолжена через восемь часов после родов надпропарин кальция в лечебной дозе 0,6 мл два раза в сутки.

Пациентка еще три недели находилась в стационаре по поводу выявленной с помощью ультразвукового исследования подплевротической гематомы. На 21-е сутки на фоне положительной динамики пациентку Т. выписали домой в удовлетворительном состоянии.

Клинический случай 2. Рецидив тромбоэмболии легочной артерии с выраженной дисфункцией правого желудочка в первом триместре беременности

Пациентка М., 32 года, 7 марта 2019 г. поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии № 3 с клиникой ТЭЛА, проявле-

ния которой отмечались начиная с сентября 2018 г. Беременность II, роды I.

Клинический диагноз: неспровоцированный эпизод венозных тромбоэмболических осложнений; носительство полиморфизмов генов системы гемостаза – гетерозигота Gp1a, гетерозигота Gp11a, гомозигота фолатного цикла MTHFR, MTRR; неокклюзирующий тромбоз левой подколенной вены; рецидивирующая субмассивная двусторонняя тромбоэмболия легочной артерии от сентября 2018 г., рецидив от 6 марта 2019 г. с формированием участков инфаркта пневмонии в обоих легких; риск летальности по индексу тяжести легочной эмболии (pulmonary embolism severity index – PESI) – 112 баллов, или высокий; легочное сердце с синдромом выраженной легочной гипертензии; расчетное давление в легочной артерии – 56 мм рт. ст.; тромбоз воротной вены, брыжеечной и устья селезеночной вены. Беременность II, 11–14 недель, роды I. С учетом рецидива ТЭЛА с выраженной дисфункцией правого желудочка было решено провести пациентке системный тромболизис алтеплазой (Актилизе 100 мг). Показаний к хирургическому вмешательству на момент поступления не было. С учетом высокого риска повторных тромбоэмболических осложнений была выбрана выжидательная акушерская тактика.

На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения клинических проявлений ТЭЛА: исчезновение одышки, отсутствие тахикардии, стабильная гемодинамика. Однако, несмотря на уменьшение признаков дисфункции правого желудочка по эхокардиографии в динамике и расчетного давления в легочной артерии, по-прежнему в проекции левой ветви и основного ствола определялось объемное образование в виде тромба и отмечалась перегрузка правых отделов. Постепенно начала нарастать правожелудочковая недостаточность.

акушерство

Надропарин кальция — один из препаратов первого выбора для профилактики и терапии тромбозов во время беременности и после родов. Благодаря хорошей эффективности и более высокому профилю безопасности, в первую очередь в отношении кровотечений, он показан к применению и на ранних сроках беременности

Был созван расширенный консилиум с участием кардиологов, кардиохирургов и специалистов лучевой диагностики федерального центра – НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина, чтобы определить тактику ведения больной с высоким риском венозных тромбоэмболических осложнений и риском формирования хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. В рамках консилиума было принято решение о необходимости прервать беременность. После согласия пациентки на сроке беременности в 15 недель ей была проведена операция методом малого кесарева сечения, после чего она продолжила лечение в НИИ патологии кровообращения.

Клинический случай 3. Пролонгирование беременности при массивной тромбоэмболии легочной артерии в первом триместре

Пациентка И., 39 лет, поступила 28 ноября 2018 г. в городскую клиническую больницу № 1 г. Новосибирска в тяжелом состоянии, обусловленном выраженной дыхательной недостаточностью. Из анамнеза: поливалентная аллергия, отсутствие соматической патологии и случаев венозных тромбоэмболических осложнений. При первой беременности в третьем триместре развивался отечный синдром. Была выполнена операция кесарева сечения по поводу синдрома внутрисерп-

ной гипертензии, в дальнейшем пациентка чувствовала себя удовлетворительно.

Статус при поступлении: тахикардия, по данным эхокардиографии, дилатация правых отделов сердца, дискинезия межжелудочковой перегородки за счет перегрузки правого желудочка, расчетное давление в легочной артерии – 75 мм рт. ст., уровень Д-димера повышен до 3,26, а протромбиновый индекс понижен до 69. Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей не выявило признаков тромбоза.

Был собран консилиум в составе ответственного администратора, сосудистого хирурга, акушера-гинеколога, кардиолога, анестезиолога-реаниматолога. Поскольку вероятность ТЭЛА по правилу Уэллса и Женевской шкале – промежуточная, было решено провести пациентке компьютерную томографию органов грудной клетки, на которой выявлена двусторонняя ТЭЛА.

Верифицированный диагноз: рецидивирующая субмассивная тромбоэмболия обеих легочных артерий (PESI 99 баллов) от начала ноября 2018 г. и с рецидивом 24 ноября 2018 г.; инфаркт S6, S8, S9 правого легкого; беременность II, 11–12 недель; рубец на матке после операции кесарева сечения в 2009 г.; впервые выявленный гестационный диабет; избыточная масса тела

(индекс массы тела 28,8 кг/м²); гипоксическая гепатопатия; поливалентная аллергия.

По данным биохимического скрининга определен высокий риск трисомии по 13-й паре хромосом (1:5). Однако проведенная диагностика основных трисомий (по хромосомам 13, 18, 21) нарушений не выявила.

По согласованию со специалистами пациентке с беременностью 12 недель выполнен тромболизис с дальнейшим переходом на НМГ в лечебной дозе. Учитывая отсутствие признаков легочной гипертензии, стабильное состояние пациентки, адекватный прирост плода по ультразвуковому исследованию, было решено пролонгировать беременность. Пациентка вынашивала беременность в условиях стационара, а затем родильного дома на фоне непрерывного приема НМГ в лечебных дозах. В 36–37 недель она была родоразрешена операцией кесарева сечения. НМГ был отменен за сутки до операции. Мальчик весом 2630 г и ростом 49 см родился в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов. Общая кровопотеря составила 400 мл.

Прием НМГ в лечебной дозе был возобновлен через восемь часов после кесарева сечения и продолжался в течение шести месяцев после родов.

Заключение

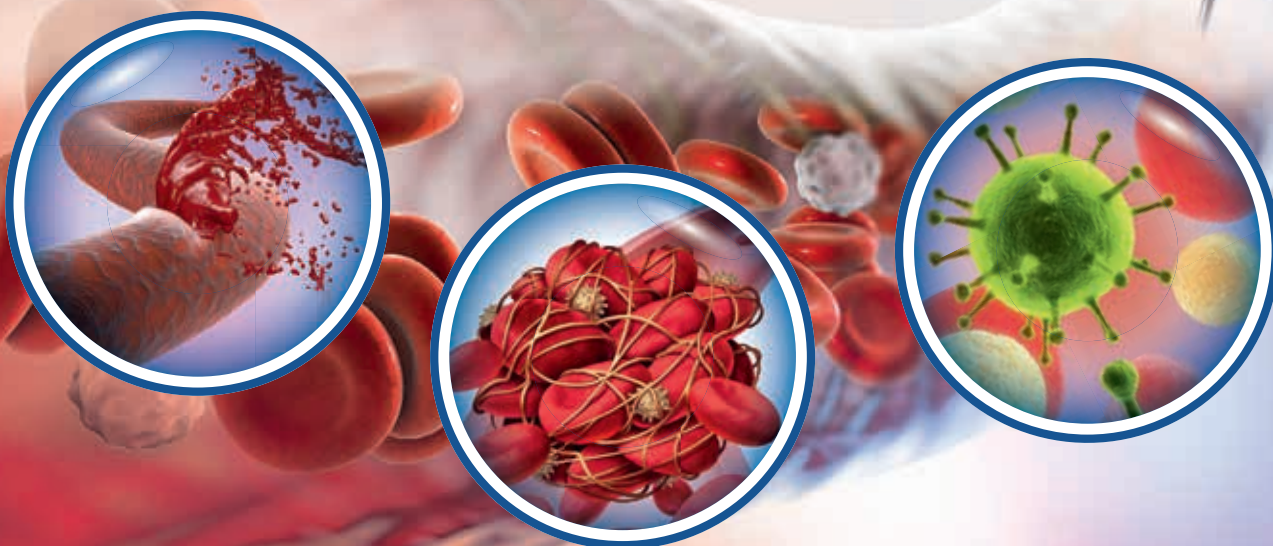
В соответствии с российскими и международными рекомендациями НМГ занимают важное место в профилактике и лечении тромбофилических осложнений в акушерстве. Приведенные экспертами результаты исследований и их собственный клинический опыт доказывают, что НМГ Фраксипарин, обладая более высокой биодоступностью и пролонгированным действием, демонстрирует стабильный антитромботический

эффект, высокую безопасность, способствует улучшению исходов беременности и снижению репродуктивных потерь. Медикаментозная профилактика в группах высокого риска развития тромбоэмболических осложнений при беременности с использованием Фраксипарина в течение длительного времени эффективна и безопасна для матери и плода, а также не приводит к увеличению частоты акушерских кровотечений. 🍀

Конгресс памяти акад. Б.Р. Гельфанда «СЕПСИС. КРОВОТЕЧЕНИЯ. ТРОМБОЗЫ. МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД»

Москва, 3–4 июня 2020 г.

Отель Holiday Inn Moscow Sokolniki, г. Москва, ул. Русаковская, д. 24



Реклама



www.arfpoint.ru

Сопредседатели:



ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ КОНГРЕССА

1. Острая кровопотеря
2. Венозные тромбозмболические осложнения
3. Сепсис
4. Нозокомиальные инфекции
5. Внебольничные инфекции
6. Эфферентные методы детоксикации



СООБЩЕСТВО
АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-
РЕАНИМАТОЛОГОВ
СТОЛИЦЫ

Проценко Денис Николаевич,

к.м.н., главный врач ГБУЗ «ГКБ № 40» Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог Департамента здравоохранения города Москвы (Москва)

Шифман Ефим Муневич,

д.м.н., президент Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, заслуженный врач Республики Карелия, эксперт по анестезиологии и реаниматологии Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, член президиума ФАР, заместитель главного редактора журналов «Анестезиология и реаниматология», «Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова», «Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии» (Москва)

Куликов Александр Вениаминович,

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, вице-президент Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов, член правления ФАР, председатель комитета ФАР по вопросам анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии, член редколлегии журнала «Анестезиология и реаниматология» (Екатеринбург)

Оргкомитет: aaar@arfpoint.ru +7 926 379-67-05

Гормональная терапия и онкология. Баланс риска и пользы

Участники симпозиума, организованного при поддержке компании «Эбботт», обсудили эффективность и безопасность менопаузальной гормональной терапии как метода лечения и профилактики заболеваний у женщин с возрастным дефицитом половых гормонов. По мнению приглашенных экспертов, своевременно назначенная гормональная терапия с учетом возраста женщины, продолжительности менопаузы, данных личного и семейного анамнеза позволяет снизить частоту менопаузальных симптомов, улучшить качество жизни, предупредить развитие остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и других метаболических состояний.



Профессор, д.м.н.
С.В. Юренева

Ведущий сотрудник отделения гинекологической эндокринологии НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова, д.м.н., профессор Светлана Владимировна ЮРЕНЕВА кратко охарактеризовала наиболее спорные положения вышедшего 29 августа 2019 г. в журнале *Lancet* метаанализа по оценке риска рака молочной железы (РМЖ) при применении менопаузальной гормональной терапии (МГТ)¹. Эта публикация широко обсуждалась не только в научной среде, но и в средствах массовой информации. В метаанализ вошли данные эпидемиологических, в основном

Новые данные о связи менопаузальной гормональной терапии и рака молочной железы

наблюдательных, исследований и неопубликованные данные за период с 1 января 1992 г. по 1 января 2018 г. Из 108 647 женщин в постменопаузе, у которых был диагностирован РМЖ, 55 575 (51%) получали МГТ. На основании этих данных был сделан вывод о том, что гормональная терапия повышает риск РМЖ, который сохраняется и после отмены лечения. Возникает вопрос – насколько правомерны эти выводы?

Профессор С.В. Юренева прежде всего обратила внимание слушателей на то, что в метаанализ включены данные о режимах и дозах МГТ, которые в настоящий момент не применяются и не соответствуют международным рекомендациям по МГТ. В частности, авторы анализировали результаты использования конъюгированных эстрогенов и медроксипрогестерона ацетата, которые сейчас в мире назначаются все реже, а в России конъюгированные эстрогены не используются вообще. Что касается дидрогестерона, который доволь-

но популярен в России и мире, то он, согласно полученным данным, не повышал риск развития РМЖ ни в монотерапии, ни в комбинации с эстрадиолом.

Еще одинстораживающий факт – противоречие выводов метаанализа результатам других крупных исследований. Так, авторы метаанализа утверждают, что при пятилетнем применении МГТ у женщин среднего веса в возрасте 50 лет из развитых стран количество дополнительных случаев РМЖ в период с 50 до 69 лет составляет:

- 1 на каждые 200 женщин, применяющих монотерапию эстрогенами;
- 1 на каждые 70 женщин, применяющих циклическую терапию (эстроген + гестаген);
- 1 на 50 женщин, применяющих непрерывную МГТ (эстроген + гестаген).

Вместе с тем в самом крупном рандомизированном исследовании по оценке эффективности и безопасности МГТ WHI было продемонстрировано уменьшение риска РМЖ на монотерапии

¹ Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence // *Lancet*. 2019. Vol. 394. № 10204. P. 1159–1168.

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

эстрогенами и отсутствие повышения риска на фоне комбинированной терапии. Более того, курс лечения сопровождался снижением общей смертности на 31%, а последующее наблюдение показало тенденцию к сокращению онкологической смертности – на 10%^{2,3}.

В чем же причина таких расхождений в результатах исследований? По мнению докладчика, это может быть связано с тем, что в наблюдаемых исследованиях женщины, получающие МГТ, подвергаются маммографическому скринингу чаще, чем женщины, не получающие гормонотерапию. А в рандомизированных исследованиях участницы с одинаковой частотой проходят необходимое обследование. Соответственно, избыточный риск РМЖ в обсервационных ис-

следованиях может объясняться маммографическим выявлением бессимптомных видов рака.

Резюмируя вышесказанное, профессор С.В. Юренева еще раз отметила, что опубликованный метаанализ не является объективным. При принятии решения о назначении МГТ нужно полагаться на исследования с высоким уровнем доказательности, к которым относятся рандомизированные исследования, а для оценки риска и пользы МГТ – руководствоваться актуальными рекомендациями. В них указывается на необходимость тщательного сбора анамнеза (в том числе семейного) и обследования пациентки, а также использования определенных эстрогенов и гестагенов в наименьших эффективных дозах. И если говорить

Для оценки риска и пользы менопаузальной гормональной терапии следует руководствоваться актуальными рекомендациями. В них указывается на необходимость тщательного сбора анамнеза (в том числе семейного) и обследования пациентки, а также использования определенных эстрогенов и гестагенов в наименьших эффективных дозах

о риске развития РМЖ, то он как раз зависит от типа гестагена. Так, норэтистерон и медроксипрогестерона ацетат характеризуются высоким риском развития РМЖ, а дидрогестерон, наоборот, не увеличивает риск РМЖ по сравнению с монотерапией эстрогенами.

Своевременный старт менопаузальной терапии с позиций безопасности и эффективности

Второй доклад профессор С.В. Юренева начала с описания основных стереотипов мышления врачей и пациентов по поводу МГТ. Специалисты опасаются, что назначение гормональной терапии приведет к какому-либо нежелательному эффекту, в том числе РМЖ или венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Женщины в свою очередь боятся прибавки массы тела, усиления роста волос, возникновения злокачественных новообразований и синдрома отмены. В этой связи важно иметь четкое представление о том, когда и кому следует назначать МГТ, чтобы она прине-

сла максимум пользы и минимум вреда.

Докладчик подчеркнула, что ключевое условие успеха в получении преимуществ МГТ – ее раннее/своевременное начало в пери- или в ранней постменопаузе. По мнению экспертов Эндокринологического общества США, в исследованиях, где средний возраст участниц составлял менее 60 лет или с момента наступления менопаузы прошло менее десяти лет, МГТ ассоциировалась со снижением общей смертности на 40%⁴. Действительно, углубленный анализ результатов исследования WHI

показал, что назначение МГТ женщинам в ранней менопаузе или в возрасте до 60 лет в виде монотерапии эстрогенами или комбинации «эстроген + прогестерон» снижало общую смертность на 30%⁵. Эффективность ранней/своевременной гормонотерапии в качестве достоверного факта долголетия была продемонстрирована и в голландском проспективном исследовании NLCS: многие женщины, которые начали принимать МГТ до 50 лет, дожили до преклонного возраста⁶.

Известно, что МГТ предупреждает появление и облегчает течение климактерических, прежде всего вазомоторных, симптомов, которые развиваются в результате дефицита

² Anderson G.L., Chlebowski R.T., Rossouw J.E. et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin // *Maturitas*. 2006. Vol. 55. № 2. P. 103–115.

³ Manson J.E., Aragaki A.K., Rossouw J.E. et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials // *JAMA*. 2017. Vol. 318. № 10. P. 927–938.

⁴ Santen R.J., Allred D.C., Ardoin S.P. et al. Postmenopausal hormone therapy: An Endocrine Society Scientific Statement // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 7. Suppl. 1. P. S1–S66.

⁵ Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E. et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause // *JAMA*. 2007. Vol. 297. № 13. P. 1465–1477.

⁶ Brandts L., van Poppel F.W.A., van den Brandt P.A. Female reproductive factors and the likelihood of reaching the age of 90 years. The Netherlands Cohort Study // *Maturitas*. 2019. Vol. 125. P. 70–80.

эстрогенов в период менопаузы или после нее. По данным многочисленных исследований, уже в течение первого месяца приема МГТ тяжесть и частота вазомоторных симптомов снижаются более чем на 70%⁷. При этом доказано, что даже доза эстрадиола 0,5 мг достаточна для уменьшения количества тяжелых и среднетяжелых приливов⁸. А значит, низко- и ультранизкодозированные пероральные эстрогены столь же эффективны, как и препараты, содержащие стандартные дозы МГТ, но при этом имеют более благоприятный профиль безопасности. Нужно добавить, что помимо самостоятельного негативного влияния на качество жизни приливы могут приводить к развитию когнитивных расстройств, метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний^{9, 10}. Вот почему раннее и эффективное купирование приливов позволяет как повысить качество жизни, так и оказать профилактический эффект в отношении ассоциированных с ними поздних нарушений. МГТ не только облегчает вазомоторные симптомы, но и по-

могает снизить вероятность развития остеопороза^{11, 12}. В частности, комбинированные эстроген-гестагенные препараты характеризуются положительным эффектом в отношении минеральной плотности костной ткани. Терапия препаратом Фемостон® (17-бета-эстрадиол + дидрогестерон) в низкой (1 мг эстрадиола) и стандартной (2 мг эстрадиола) дозе в циклическом режиме в течение двух лет более эффективно предупреждала потерю костной массы по сравнению с плацебо¹³. Установлено, что сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти у женщин старше 50 лет. МГТ при правильном назначении позволяет снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний, что продемонстрировано в ряде масштабных исследований. Например, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ELITE использование ультранизкой дозы эстрадиола в комбинации с дидрогестероном положительно сказывалось на состоянии и эластичности сосудистой стенки¹⁴. Кроме того, предполагается, что свое-

временно начатая гормональная терапия благоприятно влияет на сердечно-сосудистую систему за счет нормализации изменений в углеводном и жировом обмене¹⁵.

Доказано, что МГТ ассоциируется со значимым снижением висцерального жира и индекса массы тела (ИМТ). В исследовании И.Г. Шестаковой (2001) на примере препарата Фемостон® конти (17-бета-эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 5 мг) была продемонстрирована способность МГТ снижать массу тела, восстанавливая уровни липидов, улучшая показатели углеводного обмена и уменьшая концентрацию глюкозы у женщин в постменопаузе¹⁶. I.F. Godsland и соавт. также пришли к выводу, что МГТ (эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 10 мг) позволяет предотвратить развитие инсулинорезистентности и СД 2 типа¹⁷. Не случайно в обновленных рекомендациях Европейского общества по менопаузе и андропаузе (2018) указано, что МГТ положительно влияет на гликемический профиль у женщин как без диабета, так и с диабетом, а своевременно начатая МГТ может отсро-

⁷ De Villiers T.J., Gass M.L., Haines C.J. et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy // *Climacteric*. 2013. Vol. 16. № 2. P. 203–204.

⁸ Notelovitz M., Lenihan J.P., McDermott M. et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms // *Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 95. № 5. P. 726–731.

⁹ Gervois N.J., Mong J.A., Lacroix A. et al. Ovarian hormones, sleep and cognition across the adult female lifespan: an integrated perspective // *Front. Neuroendocrinol.* 2017. Vol. 47. P. 134–153.

¹⁰ Thurston R.C., Sowers M.R., Sternfeld B. et al. Gains in body fat and vasomotor symptom reporting over the menopausal transition: the study of women's health across the nation // *Am. J. Epidemiol.* 2009. Vol. 170. № 6. P. 766–774.

¹¹ Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric*. 2016. Vol. 19. № 2. P. 109–150.

¹² Marjoribanks J., Farquhar C., Roberts H. et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 1. CD004143.

¹³ Lees B., Stevenson J.C. The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17 beta and dydrogesterone // *Osteoporos. Int.* 2001. Vol. 12. № 4. P. 251–258.

¹⁴ Hodis H.N., Mack W.J., Henderson V.W. et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. № 13. P. 1221–1231.

¹⁵ Crandall C.J., Hovey K.M., Andrews C. et al. Comparison of clinical outcomes among users of oral and transdermal estrogen therapy in the Women's Health Initiative Observational Study // *Menopause*. 2017. Vol. 24. № 10. P. 1145–1153.

¹⁶ Шестакова И.Г. Влияние заместительной терапии препаратом Фемостон на метаболизм // *Проблемы репродукции*. 2001. Т. 7. № 2. С. 46–48.

¹⁷ Godsland I.F., Manassiev N.A., Felton C.V. et al. Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2004. Vol. 60. № 5. P. 541–549.

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

чить развитие СД¹⁸. В данном руководстве предпочтение отдается пероральной гормональной терапии, если нет абсолютных противопоказаний. Из доступных гестагенов преимущества имеют метаболитически нейтральные гестагены – дидрогестерон и прогестерон. Однако прогестерон в меньшей степени защищает эндометрий вне зависимости от режима и дозы, что связано с его худшей биодоступностью, и это отражено в международных рекомендациях.

Таким образом, к положительным эффектам МГТ относятся облегчение вазомоторных симптомов, предотвращение потери костной ткани, остеопороза и переломов в постменопаузе, профилактика

накопления жировой ткани в абдоминальной области и снижение риска развития кардиометаболических заболеваний. А каковы нежелательные последствия МГТ? Известно, что на фоне МГТ может повышаться вероятность развития венозных тромбозов, особенно в течение первого года. Установлено, что на риск ВТЭ могут влиять доза препарата и путь введения. Исследование по типу «случай – контроль» с участием более 80 тыс. пациенток в возрасте 40–79 лет с впервые установленным диагнозом венозного тромбоза показало отсутствие достоверного повышения риска ВТЭ при применении комбинации эстрадиола с дидрогестероном¹⁹.

Риск РМЖ при МГТ у женщин старше 50 лет остается неодноз-

начным. По мнению профессора С.В. Юрениной, любая существующая связь между МГТ и РМЖ выглядит не более значимой, чем связь с приемом любых других препаратов. Потенциальный риск развития РМЖ на фоне МГТ (особенно у женщин в ранней менопаузе и МГТ-наивных) достаточно редкий и не превышает любые другие риски. Научные изыскания последних лет не сумели окончательно доказать причинно-следственную связь между МГТ и РМЖ²⁰. Считается, что риск РМЖ может зависеть от гестагенного компонента в составе МГТ. По данным французского и финского когортных исследований, назначение дидрогестерона и прогестерона в этом отношении является предпочтительным^{21, 22}.

Менопаузальная гормональная терапия или ожирение. Где польза больше рисков?

В 2019 г. Всемирная организация здравоохранения включила рак, диабет и сердечно-сосудистые заболевания в список из десяти глобальных угроз человечеству. Как отметила профессор кафедры онкологии СПбГУ и кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, профессор кафедры акушерства и гинекологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, д.м.н. Анна Эдуардовна ПРОТАСОВА, во многих экономически развитых странах онкологические заболевания уже опередили сердечно-сосудистые заболевания и стали основной причиной смерти.

В 2015 г. к глобальным факторам риска развития злокачественных опухолей были отнесены ожирение и гиподинамия²³. По оценкам, доля злокачественных опухолей, вызванных высоким ИМТ, среди женщин составляет 5,4%. Для РМЖ наиболее объективным показателем риска является центральное ожирение, независимо от менопаузального статуса.

Связь онкологических заболеваний и ожирения обусловлена патофизиологическими причинами. Так, избыточное количество эстрогенов в жировой ткани увеличивает риск развития рака эндометрия, молочной железы, яичников и колоректального рака. Повышенный



Профессор, д.м.н.
А.А. Протасова

уровень инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 может стимулировать развитие рака толстой кишки, почки и эндометрия. Кроме того, жировые клетки синтезируют множество биологически активных веществ, которые

¹⁸ Slopian R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A. et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide // Maturitas. 2018. Vol. 117. P. 6–10.

¹⁹ Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. et al. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases // BMJ. 2019. Vol. 364. ID k4810.

²⁰ Hodis H.N., Sarrel P.M. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the evidence from randomized trials? // Climacteric. 2018. Vol. 21. № 6. P. 521–528.

²¹ Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study // Breast Cancer Res. Treat. 2008. Vol. 107. № 1. P. 103–111.

²² Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O. et al. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy // Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 113. № 1. P. 65–73.

²³ Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012 // CA Cancer J. Clin. 2015. Vol. 65. № 2. P. 87–108.

IV Национальный научно-образовательный конгресс «Онкологические проблемы: от менархе до постменопаузы»

могут самостоятельно воздействовать на процессы регуляции роста опухолей. В частности, они продуцируют адипокины – гормоны, которые могут стимулировать или ингибировать рост клеток, а также способствовать клеточной пролиферации²⁴.

Избыточный вес и ожирение становятся серьезной проблемой для женщин в период менопаузы. В первые три года менопаузы 80% женщин ежегодно прибавляют в среднем 2,3 кг, а через восемь лет – свыше 5,5 кг. Кроме негативных физических последствий, избыточный вес и ожирение приводят к психологическим расстройствам, низкой самооценке, депрессии, сексуальной дисфункции.

МГТ, направленная на восполнение дефицита эстрогенов, позволяет предупредить набор массы тела в менопаузе и связанные с избыточным весом осложнения. Установлено, что МГТ (эстрогены в монорежиме или в комбинации с гестагенами) не только не приводит к набору лишних килограммов, но и способствует сжиганию абдоминального жира²⁵. По данным метаанализа 107 рандомизированных клинических исследований (n = 33 315), результатом МГТ стали накопление мышечной массы, уменьшение окружности талии и количества абдоминального жира²⁶.

Еще один положительный эффект МГТ – благоприятное влияние на углеводный обмен, которое проявляется выраженным снижением базальных уровней инсули-

По данным исследования, в результате длительной менопаузальной гормональной терапии с использованием препарата Фемостон® отмечено улучшение параметров липидного профиля крови (повышение уровня липопротеинов высокой плотности, снижение уровня липопротеинов низкой плотности и общего холестерина), что позволяет оказывать полноценную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний

на и инсулинорезистентности²⁶. Доказано, что терапия низкодозовыми препаратами Фемостон® конти (17-бета-эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 5 мг) и Фемостон® 1 (17-бета-эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 10 мг) может обратить вспять связанные с менопаузой изменения секреции и элиминации инсулина²⁷.

Известно, что эстрогены регулируют липидный обмен, действуют на концентрацию липопротеинов и триглицеридов, снижают уровень общего холестерина. Влияние МГТ на липидный спектр крови зависит от типа эстрогенов и гестагенов, дозы и пути введения²⁸. По данным исследования, в результате длительной МГТ с использованием препарата Фемостон® отмечено улучшение параметров липидного профиля крови (повышение уровня липопротеинов высокой плотности, снижение уровня липопротеинов низкой плотности и общего холестерина), что позволяет оказывать полноценную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний²⁹.

У женщин с ожирением увеличивается риск развития доброкачественной дисплазии молочной железы. Наиболее уязвимы женщины старше 40 лет. Согласно рекомендациям Радиологического общества Северной Америки (2017), доля интервальных РМЖ, обнаруженных после нормальной маммографии, была выше у женщин с избыточной массой тела и ожирением³⁰. Поэтому этой категории женщин рекомендуется чаще проходить маммографические исследования, чтобы как можно раньше выявлять злокачественные опухоли.

Согласно проведенному Национальным медицинским центром Калифорнии крупномасштабному исследованию с участием более 61 тыс. женщин (2018), снижение веса более чем на 5% уменьшает риск развития РМЖ на 12%. Однако увеличение веса более чем на 5% не приводило к развитию РМЖ в целом, но на 54% повышало распространенность триплет-негативного РМЖ, одной из самых агрессивных его разновидностей³¹.

²⁴ Roberts D.L., Dive C., Renehan A.G. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives // Annu. Rev. Med. 2010. Vol. 61. P. 301–316.

²⁵ Davis S.R., Castelo-Branco C., Chedraui P. et al. Understanding weight gain at menopause // Climacteric. 2012. Vol. 15. № 5. P. 419–429.

²⁶ Salpeter S.R., Walsh J.M., Ormiston T.M. et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women // Diabetes Obes. Metab. 2006. Vol. 8. № 5. P. 538–554.

²⁷ Godsland I.F., Manassiev N.A., Felton C.V. et al. Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2004. Vol. 60. № 5. P. 541–549.

²⁸ Lobo R.A., Bush T., Carr B.R., Pickar J.H. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism // Fertil. Steril. 2001. Vol. 76. № 1. P. 13–24.

²⁹ Van der Mooren M.J., Demacker P.N., Thomas C.M., Rolland R. Beneficial effects on serum lipoproteins by 17 beta-oestradiol-dydrogesterone therapy in postmenopausal women; a prospective study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1992. Vol. 47. № 2. P. 153–160.

³⁰ Printz C. Overweight women may require more frequent mammograms // Cancer. 2018. Vol. 124. № 6. ID 1099.

³¹ Weight loss linked to lower breast cancer risk for postmenopausal women // Saudi Med. J. 2018. Vol. 39. № 11. ID 1167.

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

Риск развития или манифестации РМЖ повышен у пациенток-носителей мутации генов BRCA 1/BRCA 2, страдающих ожирением. В исследовании по принципу «случай – контроль» приняли участие 1073 пары женщин с мутацией генов BRCA 1 и 2. Оказалось, что уменьшение массы тела в возрасте 18–30 лет на 4,5 кг и более ассоциировалось со снижением риска развития РМЖ в возрасте 30–40 лет³².

Ожирение является одной из ведущих причин рака эндометрия – наиболее часто встречающейся

онкогинекологической опухоли у женщин. С ростом числа случаев ожирения наблюдается увеличение не только заболеваемости, но и смертности от рака эндометрия. Ожирение также считается одним из факторов риска развития колоректального рака. Важно, что МГТ входит в методы первичной профилактики рака толстой кишки, снижая риск его развития на 37%³³, и рекомендуется к назначению пациенткам, имеющим колоректальный рак в анамнезе³⁴.

Конечная цель современной МГТ – приблизиться к профилю

идеальной, облегчить менопаузальные симптомы и снизить риск развития остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, не увеличивая вероятность развития рака эндометрия и молочной железы. Учитывая тот факт, что ожирение рассматривается как один из основных факторов риска развития 13 наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей³⁵, назначение МГТ, позволяющей снизить избыточную массу тела, может способствовать первичной профилактике ряда онкологических заболеваний.

Различные тромбофилические состояния в онкогинекологии

Тромбофилия – это необычная склонность к тромбообразованию с ранним возрастным началом, сочетающаяся с отягощенным семейным анамнезом и высокой вероятностью рецидива тромбоза. Профессор, д.м.н. Максим Робертович КУЗНЕЦОВ начал выступление с описания триады Вирхова – первичных нарушений, ведущих к формированию тромбов. К ним относятся повреждение сосудистой стенки, которое в большей степени характерно для артерий, нарушение кровотока и сдвиг гемостаза в сторону тромбообразования (врожденные и приобретенные тромбофилии).

Современная классификация тромбофилии (или признаков, ассоциированных с ней) включает не только различные нарушения в системе гемостаза

(дефицит антитромбина III, протеинов С и S и др.), но и большое число патологических состояний (аутоиммунные нарушения, гипергомоцистеинемия и т.п.), а также последствия медикаментозного лечения (химиотерапия, гормональная терапия). С учетом того что прием гестагенов и эстрогенов может приводить к тромбофилии, при назначении МГТ приоритет имеет препарат с наименьшим риском развития венозных тромбозов.

Известны гендерные особенности регуляции венозного тонуса. Установлено, что эстрогены обладают вазодилатирующим эффектом. Кроме того, они влияют на гемостаз, увеличивая концентрацию фактора VIII, снижая уровень естественного ингибитора коагуляции – антитромбина III, уменьшая величину собственного



Профессор, д.м.н.
М.П. Кузнецов

тромболитического компонента протеина С, увеличивая образование тромбина, повышая эндогенный тромбиновый потенциал^{36, 37}. Таким образом, чем выше доза эстрогена, тем выше в перспективе риск развития тромбоэмболических осложнений.

Как показал Кокрейновский систематический обзор (2014), в случае выбора гормональных

³² Kotsopoulos J., Olopado O.I., Ghadirian P. et al. Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // Breast Cancer Res. 2005. Vol. 7. № 5. P. R833–843.

³³ Slattery M.L., Anderson K., Samowitz W. et al. Hormone replacement therapy and improved survival among postmenopausal women diagnosed with colon cancer (USA) // Cancer Causes Control. 1999. Vol. 10. № 5. P. 467–473.

³⁴ Genazzani A.R., Gadducci A., Gambacciani M. Controversial issues in climacteric medicine. II. Hormone replacement therapy and cancer. International Menopause Society Expert Workshop. 9–12 June 2001, Opera del Duomo, Pisa, Italy // Climacteric. 2001. Vol. 4. № 3. P. 181–193.

³⁵ Cavallo J. Tackling the obesity and cancer epidemic // www.ascopost.com/issues/may-25-2017/tackling-the-obesity-and-cancer-epidemic.

³⁶ Salobir B.G., Keber I., Vrabec L. A randomized, placebo-controlled trial of the effects of continuous combined hormone replacement therapy on coagulation and fibrinolytic systems in healthy postmenopausal women // Fertil. Steril. 2002. Vol. 78. № 6. P. 1178–1183.

³⁷ Scarabin P.Y., Hemker H.C., Clément C. et al. Increased thrombin generation among postmenopausal women using hormone therapy: importance of the route of estrogen administration and progestogens // Menopause. 2011. Vol. 18. № 8. P. 873–879.

IV Национальный научно-образовательный конгресс «Онкологические проблемы: от менархе до постменопаузы»

препаратов следует назначать самые безопасные в плане риска венозного тромбоза средства с минимальной дозой эстрогенов и оптимальным прогестином³⁸. При этом преимущество имеют аналоги натуральных гормонов, поскольку, по данным D. Madigan и соавт. (2018), риск венозных тромбозов у пациентов, принимавших препараты с синтетическими гестагенами, примерно в десять раз выше популяционного³⁹.

В Великобритании было проведено исследование в виде анализа по типу «случай – контроль» двух баз данных (1997–2017 гг.), включивших сведения о более 80 тыс. женщин, получавших МГТ различными препаратами¹⁹. Самым низким риском ВТЭ характеризовалась комбинация «эстрадиол + дидрогестерон». Как циклическая, так и непрерывная схема приема такой МГТ достоверно не повышала риск венозных тромбоэмболических осложнений. Кроме того, на фоне комбинации «эстрадиол + дидрогестерон» риск ВТЭ был одинаково низким во всех возрастных группах и не зависел от массы тела пациенток.

Дидрогестерон, в отличие от дроспиренона, норгестрела и медроксипрогестерона, селективен в отношении рецепторов прогестерона, что снижает вероятность побочных эффектов и лекарственного взаимодействия⁴⁰. При минимальных дозах эстрогенов, например в составе Фемостон® мини, дигидрогестерон уменьшает риск тромбозов⁴¹.

Завершая выступление, профессор М.Р. Кузнецов напомнил, что риск развития тромбофи-

лических состояний на фоне гормональной терапии можно прогнозировать, а следовательно, и корректировать. Например, зная, что риск тромбофилий зависит от типа препарата и его дозы, можно выбирать препараты с минимальной дозой эстрогенов и гестагеном с хорошим профилем безопасности. В на-

стоящее время доказано, что наиболее безопасным гестагеном при проведении МГТ является дидрогестерон. Кроме того, имеет значение и временной фактор: риск венозных тромбоэмболических осложнений повышен в течение первого года МГТ, по истечении которого он снижается до минимума.

Заключение

Последовавшая после выступления экспертов оживленная дискуссия продемонстрировала огромный интерес участников симпозиума к обсуждаемым вопросам. Подводя ее итоги, профессор С.В. Юренева подчеркнула, что при тщательном отборе пациенток с учетом их возраста, исходного здоровья, длительности менопаузы, а также индивидуальном подборе препарата теоретические риски МГТ можно свести к минимуму, а пользу от лечения сделать максимальной.

Особое значение придается своевременному старту МГТ – в менопаузальный переход или период ранней менопаузы. Именно в таком случае МГТ позволяет скорректировать климактерические синдромы и осуществить профилактику целого ряда заболеваний, связанных с обменными нарушениями. Позднее назначение МГТ (после 60 лет или при длительности менопаузы более десяти лет) ассоциируется с высокими рисками для пациентки и потому нецелесообразно.

По оценкам, наиболее благоприятным действием в отношении сердечно-сосудистой системы, минеральной плотности костной ткани

и наименьшим риском развития метаболических нарушений, венозной тромбоэмболии и рака органов репродуктивной системы считаются низкие дозы эстрадиола в комбинации с наиболее безопасным гестагеном – дидрогестероном (препарат Фемостон®). Фемостон® выпускается в нескольких дозировках, что позволяет индивидуализировать выбор МГТ в зависимости от периода климактерия. В период менопаузального перехода применяют циклический режим МГТ с использованием препарата Фемостон® 1 (17-бета-эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 10 мг) у пациенток с естественной менопаузой и Фемостон® 2 (17-бета-эстрадиол 2 мг + дидрогестерон 10 мг) у женщин с ранней менопаузой, хирургической менопаузой или тяжелыми климактерическими симптомами. В постменопаузе назначается непрерывная МГТ препаратами Фемостон® конти (17-бета-эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 5 мг) (максимально до возраста 60 лет) и Фемостон® мини (17-бета-эстрадиол 0,5 мг + дидрогестерон 2,5 мг). Вопрос о прекращении терапии остается на усмотрение врача и пациентки с учетом взвешенных рисков. ☺

³⁸ De Baston M., Stegeman B.H., Rosendaal F.R. et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 3. CD010813.

³⁹ Madigan D., Shin J. Drospirenone-containing oral contraceptives and venous thromboembolism: an analysis of the FAERS database // Open Access J. Contracept. 2018. Vol. 9. P. 29–32.

⁴⁰ Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R. et al. Classification and pharmacology of progestins // Maturitas. 2003. Vol. 46. Suppl. 1. P. S7–S16.

⁴¹ Piróg M., Jach R., Kacalska-Janssen O. Differential effect of the ultra-low dose and standard estrogen plus dydrogesterone therapy on thrombin generation and fibrinolysis in postmenopausal women // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2017. Vol. 96. № 12. P. 1438–1445.



IV ВСЕРОССИЙСКАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ В АКУШЕРСТВЕ

20–22 апреля 2020, Москва

www.nsaconf.ru



Ключевые темы конференции

- ▲ **Причины материнской смертности**
- ▲ **Узи-навигация в акушерстве, анестезиологии и интенсивной терапии**
- ▲ **Осложнения анестезии**
- ▲ **Оценка рисков и фатальные ошибки в акушерстве**
- ▲ **Менеджмент крови пациента**
- ▲ **Юридические аспекты**
- ▲ **Клинические рекомендации**

Место проведения

**ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства, гинекологии и
перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ**

По вопросам участия

СЕРГЕЙ ХИЛОВ
Координатор проекта

Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 137
Моб.: +7 (929) 909-01-32
E-mail: nsa@ctogroup.ru



1-3 июня 2020, Санкт-Петербург

IV МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **ГЕМОСТАЗ, ТРОМБОЗ И РЕПРОДУКЦИЯ**

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Мультидисциплинарный подход к менеджменту акушерских кровотечений. Международная школа
- Онкологическая патология репродуктивной системы у беременных. Все ли проблемы решены?
- Комплексный подход к диагностике состояния плода
- Кардиологические риски гормональной коррекции проблем женского здоровья
- Коагулопатические кровотечения в акушерстве. Междисциплинарный подход
- Иммунология репродукции и эндометриоз
- Патология гемостаза и плацентарные нарушения
- Неудачи вспомогательных репродуктивных технологий
- Лабораторные методы оценки гемостаза
- Новый взгляд на метаболический синдром, гемостаз и репродуктивное здоровье
- Тромботические, тромбоэмболические осложнения при беременности
- Дифференцированный подход к выбору антикоагулянтной терапии при беременности
- Беременность и роды у женщин после тромбоэмболии легочной артерии
- Акушерское дело. Новые тренды и подходы
- Тромботическая микроангиопатия: патофизиологические и терапевтические горизонты

МАСТЕР-КЛАССЫ

- Комплексный подход к оценке функционального состояния плода
- Применение аппарата ROTEM при профилактике и лечении акушерских кровотечений
- Хирургические методы остановки кровотечения
- Женское здоровье. Профилактика дисфункции тазового дна

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Российская академия наук
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
- Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Родильный дом №6 им. профессора В.Ф. Снегирева»
- Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
- РОО «Врачи Санкт-Петербурга»
- Научно-практический журнал «Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга»
- Профессиональная региональная общественная организация медицинских работников Санкт-Петербурга

КОНТАКТЫ

Дарья Прохорова
+7 (495) 646-01-55, доб. 113
+7 (926) 868-92-33
info@reprohem.com



Сайт мероприятия:
www.reprohem.com



РОССИЙСКИЙ ФОРУМ ПО ТРОМБОЗУ И ГЕМОСТАЗУ RUSSIAN FORUM ON THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

RFTH2020.RU

8-10 ОКТЯБРЯ 2020, МОСКВА, «ПРЕЗИДЕНТ-ОТЕЛЬ»

10-я Юбилейная конференция по
клинической гемостазиологии и
гемореологии

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМАТИКИ

- Фундаментальные исследования патогенеза тромботических и геморрагических заболеваний и состояний
- Свертывание крови и естественные антикоагулянты
- Тромбоциты, мегакарициты, лейкоциты
- Эндотелий и биология сосудов
- Гемореология и микроциркуляция
- Свертывание крови, рак, воспаление, сепсис, иммунитет, система комплемента
- Фибринолиз и протеолиз
- Диагностика тромбозов и кровотечений
- Междисциплинарные вопросы тромбозов и кровотечений в профильных клинических рекомендациях: есть ли выход?
- Тромбоз и гемостаз у коморбидных пациентов: клинические рекомендации и индивидуальный подход
- Правовые и организационные аспекты проблемы тромбозов и кровотечений
- Экономические аспекты проблемы тромбозов и кровотечений. Дженерики vs. оригинальных препаратов
- Что нового для «старых» антикоагулянтов для «новых» антикоагулянтов, в тромболитической терапии? Антагонисты и реверсия эффектов
- Гемостатические средства: кому, что, когда, как?
- Гемофилии и другие геморрагические заболевания
- Тромбоцитопении и тромбоцитопатии. Тромботические микроангиопатии
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
- Периоперационные тромбозы и кровотечения
- Современные возможности трансфузионной терапии. Гемостатическое качество препаратов крови. Методы кровесбережения. Менеджмент крови пациента
- Анемии. Трансфузионная и фармакологическая терапия
- Система гемостаза при использовании экстракорпоральных и интракорпоральных искусственных устройств
- Артериальные тромбозы и тромбоэмболии
- Венозные тромбозы и тромбоэмболии. Кардиоэмболии. Посттромботический синдром. Тромбофилия. Тромбоз висцеральных вен
- Тромбоз и гемостаз в онкологии
- Тромбоз и гемостаз в кардиологии и кардиохирургии
- Тромбоз и гемостаз в неврологии и нейрохирургии
- Тромбоз и гемостаз в акушерстве и гинекологии
- Тромбоз и гемостаз в педиатрии

УЧАСТИЕ ДЕЙСТВИТЕЛЬНЫХ ЧЛЕНОВ НАТГ БЕСПЛАТНО

В НАУЧНОЙ ПРОГРАММЕ ФОРУМА ЗАПЛАНИРОВАНЫ

- Симпозиум EMLTD «Meet the Experts»
- Семинар «Клинические и правовые аспекты проблемы тромбозов и кровотечений»
- Заседание под эгидой ФАКТ+
- Лекториум «Многоликий гемостаз»
- Школа Российского антитромботического форума
- Симпозиум Самарского ГМУ
- Российско-Сербский семинар «Тромбозы и кровотечения: клиника и лаборатория» (*Danijela Mikovic, Jovan Antovic*)
- Заседание под эгидой Ассоциации анестезиологов-реаниматологов
- Конференция «Современные трансфузиологические технологии для медицинской практики». Год 2020
- Заседание под эгидой АААР
- 10-я (юбилейная) Всероссийская конференция по клинической гемостазиологии и гемореологии
- Заседание под эгидой НМИЦ АГиП им. Кулакова
- Круглый стол «Лабораторные исследования в клинических рекомендациях» с участием ФЛМ
- «Science, Fast and Furious» (*F.R. Rosendaal для молодых ученых*)

Организатор

При поддержке



Контакты

Елизавета Гаврилова
Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 292
E-mail: sci.secretary@rftth2020.ru

Реклама



ПОЛИКЛИНИКА №3

Управление делами Президента Российской Федерации



2/VI-20

Научно-практическая конференция Новые горизонты мужского и женского репродуктивного здоровья

ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ
Москва, Гроховский переулок, 31

Программа конференции базируется на междисциплинарном подходе к обсуждению ключевых направлений репродуктивной гинекологии, андрологии и эндокринологии.

Темы конференции представляют интерес как для акушеров-гинекологов, андрологов, эндокринологов, так и для врачей смежных специальностей – терапевтов, семейных врачей, педиатров, урологов, хирургов, врачей функциональной диагностики, специалистов-генетиков.

Программа и регистрация на сайте eventumc.com



+7(499)130 2520

info@eventumc.com

eventumc.com

Реклама



• конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

• Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
• Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
• Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов
для врачей, провизоров и фармацевтов.
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru

26-27
сентября

2020

IV СЪЕЗД

АССОЦИАЦИИ АКУШЕРСКИХ
АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-
РЕАНИМАТОЛОГОВ

Отель
«КОРТЪЯРД МАРРИОТ
МОСКВА СИТИ-ЦЕНТР»
Москва, Вознесенский переулок, 7



www.arfpoint.ru

