

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический протокол
медицинского
вмешательства.
Сердечно-легочная
реанимация у беременных**

**Эффективность лечения
урогенитального
трихомониаза**

**Биофизическая модель
комплексного воздействия
на репродуктивные
процессы**

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

**Хронический эндометрит
и невынашивание
беременности**



№ 6–7 (117–118), 2019

**Гинекология.
Урология**



Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ТРИХОПОЛ

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета контроля медицинской
и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
и социального развития Республики Казахстан
№010123 от 29.08.2017 г.

Торговое название

Трихопол

Международное непатентованное название

Метронидазол

Лекарственная форма

Таблетки вагинальные 500 мг

Состав

Одна таблетка содержит
активное вещество – метронидазол 500 мг,
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокри-
сталлическая, повидон, кросповидон, кремния диок-
сид коллоидный, стеариновая кислота.

Описание

Таблетки продолговатой формы, с двояковыпуклой по-
верхностью, белого или светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антисептики и противомикробные препараты для ле-
чения гинекологических заболеваний. Производные
имидазола. Метронидазол.

Код АТХ G01AF01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Приблизительно 20% дозы, введенной интравагиналь-
но (500 мг) проходит системное всасывание и дости-
гает концентрации в плазме около 12% концентрации
однократной дозы, принятой внутрь в количестве
500 мг. Максимальная концентрация в сыворотке C_{max}
1,89 мг/л наступает в течение T_{max} 20 часов.

Распределение

Менее чем 20% метронидазола связывается с белками
крови.

Метронидазол широко распределяется в тканях и жид-
костях организма, включая желчь, кости, слюну, перитонеальную жидкость, влагалищный секрет, семенную
жидкость, спинномозговую жидкость, ткани головного
мозга и печени. Проникает также через плацентарный
барьер и выделяется с грудным молоком в concentra-
ции, сравнимой с уровнем препарата в плазме крови.
Биологический период полувыведения метронидазо-
ла ($T_{0.5}$) у взрослых с нормальной функцией печени и
почек составляет 8 часов. У пациентов с нарушением
функционирования печени период полувыведения ме-
тронидазола может увеличиваться.

Биотрансформация

30–60% метронидазола принятого внутрь биотранс-
формируется в печени путем гидроксирования,
окисления и конъюгации с глюкуроновой кислотой.
Основной метаболит 2-гидрокси метронидазол облада-
ет также антибактериальной и противопротозойной
активностью.

Выведение

Метронидазол и его метаболиты выводятся главным
образом почками 60–80%. Только 6–15% дозы метро-
нидазола экскретируется с калом. Почечный клиренс
составляет 70–100 мл/мин. Моча может быть темного
или красно-коричневого цвета в связи с наличием рас-
творимых в воде красителей, которые являются про-
дуктами биотрансформации препарата.
Немногочисленные исследования указывают, что по-
чечное выведение метронидазола снижено у пациен-
тов пожилого возраста.

Метронидазол можно удалить из организма путем ге-
модиализа, в то время как перитонеальный диализ не-
эффективен.

Фармакодинамика

Метронидазол является производным 5-нитроимида-
зола обладающий противопротозойным и антибакте-
риальным действием.

Механизм действия

Метронидазол легко проникает внутрь одноклеточных
организмов, простейших и бактерий, не проникает
в клетки млекопитающих. Оксидоредукционный по-
тенциал метронидазола является меньшим, чем фер-
редоксина – белка, транспортирующего электроны.
Этот белок есть в анаэробных и микроаэробных ор-
ганизмах. Разница потенциалов приводит к редукции

нитрогруппы метронидазола. Редуцированная форма
метронидазола способна повредить цепь ДНК в этих
организмах.

Метронидазол активен в отношении следующих
простейших: *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*,
Entamoeba histolytica и *Balantidium coli*.

Обладает также сильным бактерицидным действием в
отношении анаэробных бактерий:

- грамотрицательных палочек: *Bacteroides species*
включая группу *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*,
B. distasonis, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*),
Fusobacterium species,
- грамположительных палочек: *Eubacterium*,
Clostridium,
- грамположительных кокков: *Peptococcus species*,
Peptostreptococcus species.

Метронидазол активен *in vivo* в отношении анаэроб-
ных бактерий: *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp.* и
Mycoplasma hominis.

Показания к применению

Трихопол® 500 мг, вагинальные таблетки показан для
местного лечения:

- трихомониаза, вызванного *Trichomonas vaginalis*;
- бактериальной инфекции влагалища, вызван-
ной *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp.*, *Mycoplasma*
hominis.

Способ применения и дозы

Одна вагинальная таблетка в сутки в течение 7–10
дней.

Лечение метронидазолом не должно продолжаться
более 10 дней и повторяться чаще, чем 2–3 раза в год.
Предварительно освободите таблетку от контурной
упаковки при помощи ножниц (разрезать пленку по
контурную таблетки), можно смочить таблетку прокипя-
ченной охлажденной водой и ввести ее глубоко во вла-
галище.

Побочные действия

- зуд, жжение, боль и раздражение во влагалище; гу-
стые, белые слизистые выделения из влагалища
(без запаха или со слабым запахом), учащенное мо-
чеиспускание, после отмены препарата – развитие
кандидоза влагалища
 - ощущение жжения или раздражения полового члена
у полового партнера
 - тошнота, изменение вкусовых ощущений, металли-
ческий привкус во рту, сухость во рту, снижение
аппетита, спастические боли в брюшной полости,
тошнота, рвота, запор или диарея
 - аллергические реакции: сыпь, зуд кожных покровов,
сыпь
 - головная боль, головокружение
 - лейкопения или лейкоцитоз
- Редко*
- окрашивание мочи в красно-коричневый цвет,
вследствие присутствия водорастворимого пиг-
мента, образующегося в результате метаболизма
метронидазола

Противопоказания

- повышенная чувствительность к метронидазолу, к
другим производным 5-нитроимидазола, какому-
либо вспомогательному веществу
- заболевания крови, лейкопения (в том числе в анам-
незе)
- нарушение координации движений, органические
поражения ЦНС (в том числе эпилепсия)
- печеночная недостаточность (в случае назначения
больших доз)
- первый триместр беременности
- комбинированный прием с дисульфирамом, алкого-
лем

Лекарственные взаимодействия

Совместим с сульфаниламидами и антибиотиками. При
лечении метронидазолом следует избегать приема
алкоголя (аналогично дисульфираму вызывает непереносимость
алкоголя). Одновременное применение с
дисульфирамом может привести к развитию различ-
ных неврологических симптомов (интервал между на-
значением – не менее 2-х недель).

Не следует комбинировать метронидазол с дисульфи-
рамом, поскольку при взаимодействии этих препара-
тов возможно угнетение сознания, развитие психиче-
ских расстройств.

При одновременном применении с варфарином и
другими непрямыми антикоагулянтами метронидазол
усиливает их действие, что ведет к увеличению про-
тромбинового времени. Не рекомендуется сочетать с
недеполяризующими миорелаксантами (векуроний).

Под влиянием барбитуратов возможно снижение эф-
фекта метронидазола, так как ускоряется его инакти-
вация в печени.

Циметидин угнетает метаболизм метронидазола, что
может привести к повышению его концентрации в сы-
воротке крови и увеличению риска развития побочных
реакций.

При одновременном приеме с препаратами лития, мож-
жет повышаться концентрация последнего в плазме.

Собые указания

В случае трихомониаза рекомендуется одновременное
лечение полового партнера препаратом, не зависимо
от того, имеются ли у него проявления заболевания.

В период лечения препаратом рекомендуется воздер-
живаться от половых контактов.

Лечение метронидазолом не должно продолжаться
более 10 дней и повторяться чаще, чем 2–3 раза в год.

При указаниях в анамнезе на изменения в составе пе-
риферической крови, а также при использовании пре-
парата в высоких дозах и/или при его длительном при-
менении необходим контроль общего анализа крови.

Метронидазол может иммобилизовать трепонемы,
что приводит к ложноположительному тесту Нельсона
(TRP тест).

В период лечения противопоказан прием алкоголя
(возможно развитие дисульфирамоподобных реакций:
абдоминальная боль спастического характера, тошно-
та, рвота, головная боль, внезапный прилив крови к
лицу).

Беременность и лактация

Препарат применяют с осторожностью со II триместра
беременности.

Метронидазол проникает в грудное молоко. Грудное
вскармливание в период приема препарата должно
быть отменено. Возобновлять грудное вскармливание
следует не ранее, чем через 48 ч. после окончания при-
ема препарата.

*Влияние на способность к управлению транспортны-
ми средствами и обслуживанию движущихся механиз-
мов*

Препарат может вызвать головные боли и головокру-
жения, что может оказать отрицательное влияние на
вождение транспортного средства и обслуживание
движущихся механизмов.

Передозировка

Симптомы: усиление симптомов побочных эффектов.

Лечение: симптоматическое.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из
пленки ПВХ и фольги алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструк-
цией по применению на государственном и русском
языках вкладывают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при тем-
пературе не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/упаковщик

Фармацевтический завод АО «Польфарма»
ул. Пельницкая 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Химфарм», Казахстан

Адрес организации на территории Республики

Казахстан, принимающей претензии

(предложения) по качеству лекарственных

средств от потребителей:

АО «Химфарм», Республика Казахстан,

г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона/факса: +7 (7252) 56-13-42

Адрес электронной почты: infomed@santo.kz

Адрес организации на территории

Республики Казахстан, ответственной

за пострегистрационное наблюдение за

безопасностью лекарственных средств:

АО «Химфарм», Республика Казахстан,

г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона/факса: +7 (7252) 61-01-50

Адрес электронной почты:
phv@santo.kz; infomed@santo.kz

Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Абseitова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Дущанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургузаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:
Садыкова Умитжан, Рахметова Айгуль,
Владимирская Валентина
Технический редактор:
Канахина Оксана
Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна
Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судак Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения
и социального развития РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б
БЦ «Сэт», офис 31А
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.
Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 6-7 (117-118), 2019

Гинекология. Урология

Уважаемые читатели!

Вы открываете очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», в котором рассматриваются проблемы гинекологии и урологии.

Этот выпуск открывает Клинический протокол медицинского вмешательства. Сердечно-легочная реанимация у беременных.

Здоровье женщины, матери, девушки очень важно и значимо. И поэтому от того, какие меры профилактики и способы лечения мы будем предпринимать, зависит здоровье будущего поколения и в целом здоровье нации.

Рациональное, сбалансированное, насыщенное всеми необходимыми витаминами и минералами питание беременной женщины составляет основу для вынашивания плода и рождения здорового ребенка. Потребность организма женщины в витаминах, макро- и микроэлементах во время беременности значительно возрастает, при этом обеспеченность организма беременной необходимыми для нормальной жизнедеятельности микронутриентами является важнейшим фактором, способствующим физиологическому течению беременности и нормальному развитию плода. Применение у беременных и родильниц витаминно-минеральных комплексов имеет не только большое значение при гиповитаминозе и недостатке минералов, но является методом профилактики различных осложнений беременности (угрозы прерывания, ранних токсикозов, плацентарной недостаточности, преэклампсии, инфекционных заболеваний и т.д.). Эта тема освещена в статье «Оптимизация перинатальных исходов, снижение частоты осложнений беременности и врожденных пороков развития плода в результате профилактики гиповитаминозов и дефицита микроэлементов с использованием витаминно-минеральных комплексов».

В рубрике Новости доказательной медицины освещается актуальная тема эффективности лечения урогенитального трихомониаза. Ежегодно в мире заболевают 170 млн человек, при этом распространенность трихомониаза среди сексуально активных женщин достигает 30–50%. Почти 1/3 всех визитов к врачу по поводу инфекционного вульвовагинита обусловлены инфицированием трихомонадами. Заболевание встречается повсеместно и с одинаковой частотой возникает и у мужчин, и у женщин. Важность проблемы состоит в том, что наибольшую опасность представляют посттрихомонадные осложнения. Трихомонадная инфекция может служить причиной не только бесплодия, но и различных патологий беременности, родов, послеродового периода, у новорожденного, а также детской смертности.

Вопрос экологии репродукции человека поднят в статье «Биофизическая модель комплексного воздействия на репродуктивные процессы».

Практическим врачам будут интересны статьи «Современные возможности медикаментозного лечения гиперактивного мочевого пузыря у женщин», «Артериальная гипертензия и заболевания почек».

На страницах этого журнала также опубликованы статьи, в которых описывается комплексная терапия хронического простатита, взаимосвязь хронического эндометрита (ХЭ) и невынашивания беременности.

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz.

Желаем вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол медицинского вмешательства: Сердечно-легочная реанимация у беременных	6
---	---

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Эффективность лечения урогенитального трихомониаза. <i>Е.А. Межевитинова, П.Р. Абакарова</i>	12
Биофизическая модель комплексного воздействия на репродуктивные процессы. <i>В.А. Родионов</i>	18
Лонгидаза в комплексной терапии хронического простатита. <i>Л.А. Ходырева, А.А. Дударева, В.К. Карпов</i>	24

ОБЗОР

Проблема генезиса первичной дисменореи у девочек с сопутствующей экстрагенитальной патологией (литературный обзор). <i>Л.В. Адамян, Е.Е. Петряйкина, Е.В. Сибирская, Н.О. Тарбая</i>	28
--	----

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Современные возможности медикаментозного лечения гиперактивного мочевыводящего пузыря у женщин. <i>И.А. Аполихина, А.С. Чочуева, А.С. Саидова, Е.А. Горбунова</i>	34
Артериальная гипертензия и заболевания почек. <i>Ю. Ловицкий</i>	41
Менопаузальная гормонотерапия с дидрогестероном: аспекты эффективности и безопасности ультранизких доз. <i>А.А. Сметник</i>	44

КЛУБ ГИНЕКОЛОГОВ

Значение определения овариального резерва у пациенток с миомой матки после эмболизации маточных артерий. <i>Е.Ю. Антропова</i>	53
Оптимизация перинатальных исходов, снижение частоты осложнений беременности и врожденных пороков развития плода в результате профилактики гиповитаминозов и дефицита микроэлементов с использованием витаминно-минеральных комплексов. <i>В.Н. Прилепская</i>	56
Хронический эндометрит и невынашивание беременности. <i>И.Б. Манухин, Н.А. Семенцова, Ю.Ю. Митрофанова, Л.Ю. Лившиц</i>	63

НОВОСТИ	68
---------------	----

РОО «Казахстанский Альянс Медицинских Организаций»
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова
Казахский медицинский университет непрерывного образования
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
ОО «Ассоциация специалистов респираторной медицины»
Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

XII Международный конгресс – 2019

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН

23-24 октября
г. Алматы

Атакент Парк Отель
ул. Тимирязева, 42



25 октября

г. Шымкент
отель Rixos
Khadisha Shymkent,
ул. Желтоксан, 17



Организатор

КОМПАНИЯ



Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология,
эндокринология, педиатрия

По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 716 78 34

E-mail: masters.trade@mail.ru www.chil.kz

Клинический протокол медицинского вмешательства: Сердечно-легочная реанимация у беременных

Одобрен
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от 27 декабря 2017 года
Протокол №36

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ–10: нет.

1.2 Дата разработки протокола: 2017 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

СЛР – сердечно-легочная реанимация

КС – кесарево сечение

АКК – аортокавальная компрессия

ОЦК – объем циркулирующей крови

1.4 Пользователи протокола: врачи всех специальностей, средние медицинские работники.

1.5 Категория пациентов: беременные женщины.

1.6 Определение:

Сердечно-легочная реанимация – комплекс мероприятий по восстановлению и поддержанию систем жизнеобеспечения больного вследствие заболевания, травмы, оперативного вмешательства и других причин, комплекс приемов и мер по выведению больного из критического состояния [1].

СЛР у беременных – это комплекс мер по восстановлению жизненно важных функций с учетом специфических факторов, характерных для беременности, которые ухудшают выживаемость пациенток при проведении стандартной СЛР.

1.7 Клиническая классификация [2, 3]:

- базовые реанимационные мероприятия;
- расширенные реанимационные мероприятия.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1 Цель проведения процедуры/вмешательства:

- восстановление жизненно важных функций организма (дыхания, кровообращения);

2.2 Показания и противопоказания к процедуре/вмешательству

2.3 Показания к процедуре/вмешательству:

- терминальные состояния (преагония, терминальная пауза, агония, клиническая смерть).

Причины возникновения терминальных состояний во время беременности:

- акушерские (кровотечение, гестационная артериальная гипертензия, анестезиологические осложнения, катастрофы со стороны дыхательных путей, передозировка или токсическое действие лекарственных средств, эмболия околоплодными водами);
- не акушерские (ТЭЛА, сепсис, инсульт, инфаркт миокарда, болезни сердца, травмы) [4–6].

2.4 Противопоказания к процедуре/вмешательству:

СЛР нецелесообразна при несомненных признаках биологической смерти, отсутствии кровообращения в условиях нормотермии в течение 10 минут, клинической смерти, наступившей в результате тяжелого, неизлечимого заболевания, травме, несовместимой с жизнью [2, 3, 7].

Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

Основные диагностические мероприятия:

- оценка уровня сознания;
- оценка кровообращения.

Дополнительные диагностические мероприятия:

- визуальная оценка срока беременности.

2.5 Требования к проведению процедуры/вмешательства:

2.5.1 При проведении СЛР у беременных следует учитывать следующее:

- в реанимации нуждаются два пациента – мать и плод;
- во время беременности присутствуют специфические факторы, которые ухудшают выживаемость пациенток при проведении сердечно-легочной реанимации.

Специфические факторы:

- анатомические изменения, осложняющие поддержку проходимости дыхательных путей и выполнение интубации трахеи (жировая складка на шее, смещение трахеи кпереди, большой язык, рыхлые, васкуляризированные слизистые, отек надгортанника, ларингеальный отек);

- возрастающее потребление кислорода и быстрое развитие ацидоза;
- повышение потребности в кислороде на 20–30%, сниженная функциональная остаточная емкость легких на 10–15% ведет к быстрому развитию гипоксии;
- высокий риск аспирации желудочного содержимого вследствие замедления пассажа содержимого ЖКТ, расслабления кардиального сфинктера, повышенного внутрибрюшного давления.

NB! Для беременных характерно снижение рН желудочного сока, что усиливает его повреждающее действие на легкие, формируя синдром Мендельсона;

- уменьшение площади грудины и комплайенса грудной клетки, вследствие гипертрофии молочных желез, повышенного уровня стояния диафрагмы, увеличение внутрибрюшного давления повышает риск отека легких;

- увеличение реберного угла вследствие роста беременной матки.

2.5.2 Принять меры к устранению синдрома аортокавальной компрессии.

В третьем триместре наиболее значимой причиной, затрудняющей выполнение сердечно-легочной реанимации у беременных женщин, является компрессия нижней полой вены беременной маткой и, как следствие, ухудшение венозного возврата в положении женщины на спине. Эти факторы усугубляются при ожирении. Аортокавальная компрессия существенным образом изменяет эффективность наружного массажа сердца. Для устранения АКК необходимо сместить беременную матку влево с помощью рук или, подложив под правое бедро беременной валик, повернуть ее на 30 градусов влево. Улучшает венозный возврат возвышенное положение ног пациентки [4, 8, 9].

2.5.3 Немедленно начать реанимационные мероприятия.

2.5.4 Принять решение об экстренном кесаревом сечении.



Принятие решения об экстренном КС зависит от эффективности реанимационных мероприятий [4, 8]. Если в течение 3–4 минут после начала реанимационных мероприятий отмечается положительный эффект (см. п. 2.6), то экстренное КС не показано. Если после 4 минут реанимационных мероприятий нет положительного эффекта, рекомендуется начать перимортальное КС. При невозможности начать КС после 4 минут безуспешной реанимации, его можно выполнить в любое время, пока продолжается СЛР, но как можно раньше [9].

При выполнении КС рекомендуется:

- операцию выполняют на месте проведения СЛР;

- не перемещать пациентку, в операционную переводят после родоразрешения;
- стерильные условия не требуются;
- протекция дыхательных путей – интубация трахеи;
- СЛР без перерывов до, во время и после извлечения плода;
- подготовиться к реанимации новорожденного (персонал и оборудование);
- применяют нижнесрединный лапаротомический доступ;
- высокая вероятность гипотонии матки и массивного акушерского кровотечения;
- гемостаз (ушивание матки, тампонада, введение раствора

окситоцина непосредственно в миометрий в связи с атонией матки) [4, 10].

2.5.5 Особенности расширенной СЛР у беременных женщин.

Медикаментозная реанимация, электроимпульсная терапия у беременных стандартные. Особенности расширенных реанимационных мероприятий у беременных являются [4–6, 8, 11–14]:

- обеспечение венозного доступа над диафрагмой;
- оценка наличия гиповолемии, при необходимости – внутривенное болюсное введение инфузионных растворов. При этом учитывать, что во время беременности

Таблица 1. Проведение базовой СЛР у беременных женщин

№	Этапы	Последовательность действий (шаги)	
		менее 20 недель	более 20 недель
1	Подготовка пациента к СЛР	1. Раннее выявление проблемы (угроза остановки кровообращения или уже случившаяся остановка кровообращения) и запрос помощи (необходимо дать указание сообщить в службу неотложной помощи) [8]. Убедиться в собственной безопасности и безопасности беременной.	1. Раннее выявление проблемы (угроза остановки кровообращения или уже случившаяся остановка кровообращения) и запрос помощи (необходимо дать указание сообщить в службу неотложной помощи) [8]. Убедиться в собственной безопасности и безопасности беременной.
		2. Оценить состояние пациентки – окрикнуть, похлопать по плечу, проверить пульс на обеих сонных артериях.	2. Оценить состояние пациентки – окрикнуть, похлопать по плечу, проверить пульс на обеих сонных артериях.
		3. Дать команду принести дефибриллятор.	3. Дать команду принести дефибриллятор.
		4. Положить пациентку на спину на ровную твердую поверхность.	4. Положить пациентку на спину на твердую поверхность, сместить беременную матку влево или повернуть беременную влево на 30 градусов, подложив под правую половину крестца клин. При этом поверхность, на которой располагается пациентка, должна оставаться твердой, а сам поворот не должен снижать эффективность компрессий грудной клетки [4, 5, 6, 8].
		5. Освободить грудную клетку от одежды.	5. Освободить грудную клетку от одежды.
2	Непрямой массаж сердца: правильная постановка рук	1. Руки располагаются на нижней трети грудины, на два пальца выше мечевидного отростка.	1. Руки располагаются на средней трети грудины (на 5–6 см выше, чем обычно).
		2. Одна кисть накладываем основанием ладони на грудину, другая поверх нее. Угол между грудиной и плечевыми суставами составляет 90 градусов.	2. Одна кисть накладываем основанием ладони на грудину, другая поверх нее. Угол между грудиной и плечевыми суставами составляет 90 градусов.
		3. Для компрессий используется не сила рук, а сила мышц спины и масса тела.	3. Для компрессий используется не сила рук, а сила мышц спины и масса тела.
3	Непрямой массаж сердца (проведение компрессий)	1. Первое нажатие на грудную клетку проводится плавно, с целью определить ее эластичность.	1. Первое нажатие на грудную клетку проводится плавно, с целью определить ее эластичность. NB! Следует учитывать, что эластичность грудной клетки обычно снижена [4–6, 8].
		2. Глубина прогиба составляет 5–6 см, частота 100–120 в минуту.	2. Глубина прогиба составляет 5–6 см, частота 100–120 в минуту.
		3. После каждой компрессии грудная клетка должна полностью расправляться, для чего руки следует отпускать, но не отрывать от груди пациента.	3. После каждой компрессии грудная клетка должна полностью расправляться, для чего руки следует отпускать, но не отрывать от груди пациента.
4	Очистка верхних дыхательных путей и поддержание их свободной проходимости	1. Повернуть голову пациента на себя, провести санацию ротовой полости пальцем, обернутым марлей. Санация производится одним круговым движением.	1. Повернуть голову пациента на себя, провести санацию ротовой полости пальцем, обернутым марлей. Санация производится одним круговым движением.
		2. Обеспечить проходимость и выпрямление верхних дыхательных путей с помощью тройного приема Сафара: <ul style="list-style-type: none"> • встать у изголовья пациента, разогнуть голову в шейном отделе – одна рука под шейю пациента, вторая на лбу; • выдвинуть нижнюю челюсть вперед и вверх, установив мизинцы на углы нижней челюсти, не отрывая рук от головы пациента во избежание сгибания; • большими пальцами обеих рук открыть рот пациента. 	2. Обеспечить проходимость и выпрямление верхних дыхательных путей с помощью тройного приема Сафара: <ul style="list-style-type: none"> • встать у изголовья пациента, разогнуть голову в шейном отделе – одна рука под шейю пациента, вторая на лбу; • выдвинуть нижнюю челюсть вперед и вверх, установив мизинцы на углы нижней челюсти, не отрывая рук от головы пациента во избежание сгибания; • большими пальцами обеих рук открыть рот пациента.

4	Очистка верхних дыхательных путей и поддержание их свободной проходимости	–	3. Рекомендовано производить прием Селлика (сдавление пищевода между кольцом перстневидного хряща и 6-м шейным позвонком для предупреждения регургитации). Риск регургитации повышен в связи с увеличенным интраабдоминальным давлением, более высоким стоянием диафрагмы, снижением пассажа ЖКТ, слабостью кардиального сфинктера и повышенной кислотностью желудочного содержимого.
		–	4. Обязательное наличие вакуум-аспиратора.
5	Проведение ИВЛ методом «рот-в-рот»	1. Не отрывая одной руки от головы пациента, второй положить на его рот марлевую салфетку и затем зажать пациенту нос. 2. Вдувание производить резко, в течение 1–2 секунд так, чтобы грудная клетка пациента заметно поднялась. 3. Выдох у пациента должен быть пассивным и полным. 4. Объем вдыхаемого воздуха приблизительно составляет 300–500 мл. 5. Перед каждой новой серией вдохов прием Сафара следует повторять. 6. Соотношение при одновременном проведении ИВЛ и непрямого массажа сердца составляет 2:30 как для одного, так и для двух реаниматоров. 7. Произведя 2 вдувания воздуха и 30 компрессий, реаниматор совершает 1 цикл СЛМР. После каждых 5-ти циклов следует оценивать состояние пациента, как описано в пункте 1.1, т.е. 1 период (5 циклов), занимает приблизительно 2 минуты.	1. Не отрывая одной руки от головы пациента, второй положить на его рот марлевую салфетку и затем зажать пациенту нос. 2. Вдувание производить резко, в течение 1–2 секунд так, чтобы грудная клетка пациента заметно поднялась. 3. Выдох у пациента должен быть пассивным и полным. 4. Объем вдыхаемого воздуха приблизительно составляет 300–500 мл. 5. Перед каждой новой серией вдохов прием Сафара следует повторять. 6. Соотношение при одновременном проведении ИВЛ и непрямого массажа сердца составляет 2:30 как для одного, так и для двух реаниматоров. 7. Произведя 2 вдувания воздуха и 30 компрессий, реаниматор совершает 1 цикл СЛМР. После каждых 5-ти циклов следует оценивать состояние пациента, как описано в пункте 1.1, т.е. 1 период (5 циклов), занимает приблизительно 2 минуты.
6	Результат реанимационных мероприятий	1. СЛР продолжают до появления признаков жизни или в течение 30 минут после остановки дыхания и кровообращения, в том числе повторных.	1. СЛР продолжают до появления признаков жизни или в течение 30 минут после остановки дыхания и кровообращения, в том числе повторных.

ОЦК увеличивается на 50%, сердечный выброс на 35–40%;

- желательная протекция дыхательных путей с помощью интубации трахеи для обеспечения адекватной оксигенации и предотвращения аспирации желудочного содержимого. Интубация трахеи у беременных может быть трудной в связи с анатомо-физиологическими особенностями, поэтому для ее выполнения необходимо пригласить наиболее опытного врача анестезиолога-реаниматолога;
- высокое стояние желудка во время беременности требует быстрой последовательной интубации трахеи с применением давления на перстневидный хрящ и интубационной эндотрахеальной трубки с раздуваемой манжетой. Желательно наличие эндотрахеальных трубок различного размера, ларингеальных масок, фиброскопа;
- если пациентка до остановки сердца получала внутривенную инфузию сульфата магния, следует ее прекратить, ввести внутривенно 10 мл 10% раствора кальция хлорида или 30 мл 10% кальция глюконата;

- при проведении электродефибрилляции убрать руки производящего ручное смещение матки, удалить любое устройство контроля жизнедеятельности плода, которое могло бы подвести к нему электричество;
- продолжать все мероприятия по поддержанию жизни матери (сердечно-легочная реанимация, правильное положение, лекарственные препараты, инфузионная терапия) как во время кесарева сечения, так и после него.

2.6 Критерии эффективности СЛР:

- появление пульса на центральных артериях;
- появление спонтанного дыхания;
- восстановление сознания;
- исчезновение цианоза;
- сужение зрачков и появление их реакции на свет;
- стабилизация гемодинамических показателей;
- SpO₂ выше 90%, появление кривой плетизмограммы;
- появление кривой капнометрии;
- появление на ЭКГ синусового ритма.

3. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА

3.1 Список разработчиков протокола:

- 1) Миербекоев Ергали Маматович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением анестезиологии и реанимации АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», Президент РОО «Федерация анестезиологов и реаниматологов».
- 2) Малтабарова Нурила Амангалиевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой скорой и неотложной помощи и анестезиологии и реаниматологии АО «Медицинский университет Астана», инструктор BLS, ACLS АНА.
- 3) Кокошко Алексей Иванович – доцент кафедры скорой и неотложной помощи и анестезиологии и реаниматологии АО «Медицинский университет Астана», инструктор BLS, ACLS АНА.
- 4) Булатова Екатерина Юрьевна – ассистент кафедры скорой и неотложной помощи и анестезиологии и реаниматологии АО «Медицинский университет Астана».
- 5) Кожаметов Али Нурбатырович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела анестезиологии и реаниматологии РГП на ПХВ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии».
- 6) Мустафинова Гульнар Толеухановна – заведующая отделением анестезиологии и реанимации акушерского блока АО «Национальный научный центр материнства и детства».

3.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

3.3 Рецензенты: Лысенков Сергей Петрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры морфологических дисциплин медицинского института МГТУ, Почетный работник высшего профессионального образования РФ.

3.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

3.5 Список использованной литературы:

- 1) Приказ МЗ РК №763 от 16 октября 2017 г. «Об утверждении Стандарта организации оказания анестезиологической и реаниматологической помощи в Республике Казахстан».
- 2) Рекомендации по проведению реанимационных мероприятий Европейского совета по реанимации. Пересмотр 2015 года. Обзор основных изменений. Под редакцией члена-корреспондента РАН В.В. Мороза. 3-е издание, переработанное и дополненное. – Москва: НИИОР (Научно-исследовательский Институт Общей Реанимации РАМН), НСР (Национальный совет по реанимации), 2016 г. – 192 с.

- 3) Обзор обновленных рекомендаций American Heart Association по СЛР и неотложной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях от 2015 г. Коллектив авторов, 2015. АНА Guidelines for CPR & ECC published in Circulation on October 15, 2015.
- 4) Lapinsky S.E. Acute respiratory failure in pregnancy. *Obstet. Med.* – 2015; 8 (3): 126–32.
- 5) Hession P.M., Millward C.J., Gottesfeld J.E., Rehiring T.F. et al. Amniotic Fluid Embolism Using the Medical Staff Process to Facilitate Streamline Care. *Perm J.* – 2016; 20 (4): 97–101.
- 6) Шифман Е.М., Куликов А.В. Особенности проведения сердечно-легочной реанимации у беременных женщин. Клинические рекомендации. Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов. – М., 2016 г.
- 7) Jeejeebhoy F.M. et al. Management of cardiac arrest in pregnancy. A systematic review.
- 8) Особенности проведения сердечно-легочной и церебральной реанимации в возрастном аспекте и особых клинических ситуациях. Практические рекомендации. Усенко Л.В., Царев А.В., Кобеляцкий Ю.Ю. Медицина неотложных состояний. – 2013. – №6 (53).
- 9) Cardiac Arrest in Pregnancy A Scientific Statement From the American Heart Association Farida M. Jeejeebhoy, MD, Chair; Carolyn M. Zelop, MD; Steve Lipman, MD etc. АНА, *Circulation.* – 2015; 132: 00–00.
- 10) Акушерство глазами анестезиолога. Зильбер А.П., Шифман Е.М. – М., 1997.
- 11) Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактики и оказанию первой помощи. Вестник аритмологии, Санкт-Петербургское кардиологическое общество им. Г.Ф. Ланга. – СПб., 2017 г.
- 12) Jeejeebhoy F.M., Zelop C.M., Lipman S. et al. Cardiac Arrest in pregnancy: A Scientific Statement From the American Heart Association. – 2015; 132: 1747–1774.
- 13) Sarah B., Dubbs Semhar Z. *Tewelde Cardiovascular Catastrophes in the Obstetric population // Emergency Medicine Clinics of North America.* – 2015. – №33. – P. 463–500.
- 14) Эмболия амниотической жидкостью. Интенсивная терапия и акушерская тактика. Клинические рекомендации. Адамян Л.В., Баринов С.В., Шифман Е.М. и соавт. – М., 2017.
- 15) Vaught A.J. Critical Care for the Obstetrician and Gynecologist *Obstetric Hemorrhage and Disseminated Intravascular Coagulopathy.* *Obstet Gynecol Clin North. Am.* – 2016; 43 (4): 611–22.

Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»



*** Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей**

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство № 14418-Ж.

Подписка на сайте: www.chil.kz

Контактный телефон: + 7 727 327 72 45

Эффективность лечения уrogenитального трихомониаза



Е.А. Межевитинова – д.м.н., вед. науч. сотр. научно-поликлинического отделения, П.Р. Абакарова – к.м.н., науч. сотр. ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

Предпосылки: уrogenитальный трихомониаз – одна из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). **Пациенты:** в исследование включены 84 небеременные пациентки (средний возраст 29,7±9,2 года) с трихомонадной инфекцией. **Критерии исключения из исследования:** непереносимость препаратов группы нитроимидазолов; прием антибактериальных препаратов за последний месяц; почечная и печеночная недостаточность, наличие, наряду с *T. vaginalis*, других ИППП. **Лечение:** все пациентки, включенные в исследование, получали Трихопол® (метронидазол) 250 мг внутрь 3 раза в день в течение 7 дней и 500 мг интравагинально на ночь в течение 7 сут. **Оценка результатов:** клинические и лабораторные исследования проводили через 1, 4 и 12 нед. после лечения. **Оценивали** жалобы, объективную симптоматику и наличие неблагоприятных явлений. **Результаты:** через 1 и 4 нед. после окончания курса у 78 пациенток констатирована микробиологическая элиминация возбудителя. Остальным 6 пациенткам был проведен повторный 5-дневный курс препаратом Трихопол® по той же схеме. **Контроль** через 3 мес. подтвердил полное клиническое и микробиологическое излечение во всех 84 случаях. **Заключение:** комбинированное применение препарата Трихопол® в форме таблеток для приема внутрь и внутривагинального введения – эффективный и приемлемый метод терапии уrogenитального трихомониаза у небеременных женщин.

Ключевые слова: уrogenитальный трихомониаз, Трихопол, метронидазол.

E.A. Mezhevitinova, P.R. Abakarova

V.I. Kulakov State Research Centre of obstetrics, gynecology and perinatology of the Ministry of Health and social development of the Russian Federation, Moscow

Efficiency of treatment of urogenital trichomoniasis

Background: Urogenital trichomoniasis is one of the most common sexually transmitted diseases. **Patients:** Eighty four non-pregnant outpatients with a diagnosis of urogenital trichomoniasis were enrolled into this study. Mean age was 29,7±9,2 yr. **Exclusion criteria:** intolerance of nitroimidazole compounds, use of antibacterial agents within one month prior to the study; renal and/or hepatic insufficiency, mixed infections involving other than *T. vaginalis* agents of sexually transmitted diseases. **Therapy:** All patients were administered Trichopol® (metronidazole) 250 mg t.i.d. orally for seven days and 500 mg intravaginally for seven nights. **Main outcome measures:** Clinical and microbiologic follow-up evaluations were scheduled for 1, 4, and 12 weeks posttreatment. Patients were also interviewed for remaining signs and symptoms and adverse events. **Results:** Bacteriological elimination was achieved in 78 patients following the results of evaluations at one and four weeks posttreatment. In six patients failing to achieve bacteriological elimination the initial treatment was prolonged for 5 additional days. Three months posttreatment clinical success and bacteriological elimination were achieved in all 84 patients. **Conclusions:** Combination of oral and intravaginal administration of Trichopol® appears to be an effective and safe treatment of symptomatic urogenital trichomoniasis in nonpregnant women. **Keywords:** urogenital trichomoniasis, Trichopol, metronidazole.

В России сохраняется неблагоприятная эпидемиологическая ситуация в отношении инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). По данным экспертов Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), такое же положение сохраняется во всех новых независимых государствах Восточной Европы. Как и прежде, наибольший удельный вес в структуре всех ИППП занимает трихомониаз (24,7%). Ежегодно в мире заболевают 170 млн. человек, при этом распространенность трихомониаза среди сексуально активных женщин достигает 30–50%. Почти 1/3 всех визитов к врачу по поводу инфекционного вульвовагинита обусловлены инфицированием трихомонадами. Заболевание встречается повсеместно и с одинаковой частотой возникает и у мужчин, и у женщин. Важность проблемы состоит в том, что наибольшую опасность представляют посттрихомонадные осложнения. Трихомонадная инфекция может служить причиной не только бесплодия, но и раз-

личных патологий беременности, родов, послеродового периода, у новорожденного, а также детской смертности.

Возбудителем урогенитального трихомониаза является влагалищная трихомонада (*Trichomonas vaginalis*) – аэротолерантный анаэроб из отряда простейших класса жгутиковых. Трихомонада – одноклеточный микроорганизм, чаще грушевидной формы, на переднем конце тела которого расположены заключенные под внешней оболочкой 4 свободных жгутика; 5-й жгутик образует край ундулирующей мембраны вдоль тела микроорганизма. За счет движений жгутиков трихомонада очень подвижна и пластична. Примечательна ее способность образовывать псевдоподии, маскирующие движения жгутиков и приводящие к медленному амебовидному передвижению (амебовидная форма). В такой форме трихомонады могут настолько сливаться с рельефом эпителиальных клеток, что микроскопическая диагностика становится весьма затруднительной. *Trichomonas vaginalis* паразитируют на эпителиальных клетках и способны фагоцитировать целиком или частично. Поскольку экзотоксина трихомонады не образуют, повреждение клеток «хозяина» происходит только при их непосредственном контакте.

Попадая в мочепооловой тракт, в среднем через 3–7 дней, трихомонады вызывают развитие воспаления в виде вульвовагинита и уретрита у женщин и уретрита (уретропростатита) у мужчин. Как правило, процесс изначально протекает в виде острой или подострой формы, затем через 2 мес. воспалительная реакция стихает и трихомониаз переходит в хроническую форму или трихомонадоносительство.

Существенно, что трихомониаз относительно редко протекает как моноинфекция. У большинства пациентов (70–90%) *Trichomonas vaginalis* входит в состав ассоциатов микроорганизмов, наиболее часто включающих микоплазмы

(47,3%), гонококки (29,1%), гарднереллы (31,4%), уреаплазмы (20,9%), хламидии (18,2%) и грибы (15,7%) [1].

Одним из факторов, обуславливающих формирование подобных ассоциатов, является способность трихомонад осуществлять незавершенный фагоцитоз различных микроорганизмов и вирусов, создавая резервуар патогенной флоры в организме и защищая ее от воздействия факторов иммунной системы и лекарственных средств [2]. В силу указанного излечение от трихомонадной инфекции приобретает особую важность, поскольку ее присутствие может стать причиной неэффективности терапии и рецидива других ИППП.

Диагностика урогенитального трихомониаза основывается на выявлении клинических признаков заболевания и обнаружении в исследуемом материале *T. vaginalis*.

Клинические проявления урогенитального трихомониаза отличаются большим разнообразием – от острых форм с ярко выраженными симптомами воспаления до мало- и асимптомного течения заболевания.

Клинические признаки трихомонадной инфекции в «классическом варианте» течения болезни достаточно патогномичны и включают: желто-зеленые пенистые выделения, зуд, дизурию, диспареунию, малиновый вид шейки матки и вагины, представляющий собой точечные геморрагии, а также симптом «клубничной» шейки матки на фоне пробы Шиллера при кольпоскопическом исследовании.

Тем не менее, диагноз не может быть поставлен исключительно на основании клинической картины по нескольким причинам: во-первых, указанные клинические симптомы могут быть проявлением любой инфекции урогенитального тракта, во-вторых, пенистые выделения, которые можно связать с активным ростом влагалищных трихомонад, наблюдаются примерно у 12% инфицированных женщин, а характерный для трихомониаза «клубничный» симптом

встречается только у 2% пациентов.

В связи с тем что клинические симптомы трихомонадной инфекции довольно часто не отражают реальной картины заболевания, необходимо использовать лабораторные методы диагностики.

В настоящее время в России и за рубежом используются следующие лабораторные методы определения *Trichomonas vaginalis*: микроскопический, культуральный и генно-диагностический.

Микроскопия

Микроскопический метод включает 2 схемы исследования: 1-я – это определение трихомонад в нативном препарате при фазовом контрастировании; 2-я методика предполагает окрашивание препарата метиленовым синим (как вариант – раствором бриллиантовой зелени) или по Граму. Чувствительность метода микроскопии варьирует от 38 до 82%. Несмотря на то, что этот метод определенно можно считать экономически наиболее целесообразным по сравнению с другими диагностическими тестами, он все-таки далеко не оптимален по степени надежности, поскольку имеет низкую чувствительность опять же относительно других методов лабораторной диагностики.

Метод выращивания трихомонад в бульонной культуре – «золотой стандарт» диагностики. Этот простой в интерпретации метод требует наличия менее чем 300–500 трихомонад в 1 мл инкулята для начала роста в культуре. Тем не менее, определенные ограничения, присущие всем культуральным методам, существуют и в этом случае.

Генно-диагностические технологии – полимеразная и лигазная цепные реакции (ПЦР и ЛЦР) – основаны на выявлении специфичных молекул ДНК у большинства возбудителей ИППП, в частности, у влагалищных трихомонад.

В лабораторной диагностике трихомонадной инфекции обычно используется одностадийная методика определения ДНК *T. vaginalis* из отделяемого вагины.

Однако ни один из вышеперечисленных методов не гарантирует абсолютного выявления трихомонад. Все названные методы диагностики дополняют друг друга.

Терапия урогенитальных инфекций всегда остается актуальной и обсуждаемой проблемой акушерства и гинекологии, дерматовенерологии, урологии. В отношении трихомониаза основным предметом для дискуссий является терапия микст-инфекций, а также выбор оптимального противопротозойного препарата [3].

Все существующие в настоящее время рекомендации, российские и международные, построены по единому принципу и предлагают как рекомендуемые схемы терапии, так и альтернативные.

По данным ВОЗ, рекомендуемыми являются схемы терапии трихомониаза метронидазолом или тинидазолом в однократной дозировке 2,0 г. Альтернативным является применение тех же препаратов по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5–7 дней. Сходные данные представляют специалисты США, выводя метронидазол на 1-е место – 2,0 г однократно.

Согласно данным европейских рекомендаций, оптимальным способом лечения трихомониаза является прием метронидазола в течение 7 дней по 500 мг каждые 8 ч.

По международному опыту и данным отечественных исследователей метронидазол является препаратом выбора для лечения урогенитального трихомониаза [4, 5].

Метронидазол синтезирован в 1959 г. на основе антибиотика азомидин из *Streptomyces*. Полное химическое название этого антибиотика – а, б-гидроксиэтил-2-метил-5-нитроимидазол. Особенностью нитроимидазолов является воздействие на анаэробную флору и отсутствие такового в отношении аэробной флоры и клеток-эукариотов. Цитотоксические свойства нитроимидазолы приобретают только в условиях анаэробных микроорганизмов, обладающих донорами электронов с достаточной вос-

становительной способностью. Метронидазол поступает в клетку диффузией и претерпевает специфическое превращение в активные нитрорадикалы в гидрогеносомах влагилистных трихомонад. Здесь нитрогруппа препарата отщепляется посредством пируват-ферродоксиноксиредуктазы, в результате чего цитотоксичные нитрорадикальные ионные интермедиаты сильно повреждают нити ДНК влагилистной трихомонады. Клеточное деление и подвижность трихомонады прекращаются в течение 1 ч., а сам возбудитель, по существу активизировавший метронидазол, погибает в течение примерно 8 ч.

Препарат считается экономически эффективным в силу невысокой стоимости, обладает необходимой активностью в отношении патогенных анаэробов и, кроме того, имеет благоприятные фармакокинетические и фармакодинамические свойства и незначительные побочные эффекты [4, 5].

В РФ наибольшую известность получил метронидазол под коммерческим названием Трихопол®, который используется для лечения различных инфекционно-воспалительных заболеваний более 40 лет, его эффективность и безопасность подтверждены большим количеством исследований. Трихопол® – «золотой стандарт» лечения трихомониаза и бактериального вагиноза.

В настоящее время Трихопол® – единственный в России препарат с действующим веществом метронидазол, имеющий 3 формы выпуска: таблетки 250 мг для приема внутрь, вагинальные таблетки 500 мг и раствор для внутривенного введения 0,5% – 100 мл.

Исследование

В ФГУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова Минздравсоцразвития РФ было проведено исследование, целью которого явилось определение эффективности и приемлемости препарата Трихопол® с разными путями введения (пероральный и интравагинальный).

Материалы и методы

В исследование были включены 84 пациентки с выявленной трихомонадной инфекцией, давшие согласие воздержаться от незащищенных половых контактов на протяжении всего периода лечения и последующего наблюдения для исключения повторного инфицирования.

Для постановки диагноза «трихомониаз» применялись общеклиническое и специальное гинекологическое обследование: выяснение анамнестических данных, жалоб пациентки, наружное физикальное обследование, осмотр слизистых оболочек влагилица и влагилицной части шейки в зеркалах, бимануальное гинекологическое исследование, а также расширенная кольпоскопия (РКС). Использованы следующие лабораторные методы диагностики: микроскопическое исследование мазков из уретры, свода влагилица и канала шейки матки и генно-диагностический метод выявления трихомонад (ПЦР). Для исключения других ИППП использовались ПЦР-диагностика и посев влагилицного содержимого на неспецифическую флору.

Критериями исключения из исследования служили: непереносимость препаратов группы нитроимидазолов; прием антибактериальных препаратов за 1 мес. до обращения; почечная и печеночная недостаточность. Также не включались в исследование пациентки, у которых наряду с *T. vaginalis* были диагностированы и другие ИППП.

Всем пациенткам исследуемой группы после клинико-лабораторной верификации диагноза был назначен Трихопол® по схеме: 250 мг – 3 раза в сутки перорально и 500 мг – на ночь интравагинально в течение 7 дней.

Все пациентки находились под наблюдением, контрольные клинические лабораторные исследования проводились через 1, 4 и 12 нед. после окончания терапии.

Критериями излеченности считались: отсутствие возбудителя

при исследовании выделений из уретры и влагалища; благоприятные результаты клинического и лабораторного исследований в течение 2–3 менструальных циклов; отсутствие клинических проявлений заболевания.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток составил 29,7±9,2 года.

Клинически выраженность симптомов варьировала. Лабораторными методами диагностики у всех пациенток была выявлена трихомонадная инфекция.

Серьезных побочных эффектов на фоне назначенной терапии ни у кого не наблюдалось, что позволило успешно завершить курс лечения.

Через 1 нед. после окончания лечения у 78 пациенток при лабораторных исследованиях

отсутствовал возбудитель, т.е. микробиологическая эффективность составила 92,8%.

У 8 женщин наблюдалось клиническое улучшение, но некоторые симптомы сохранялись. Клиническая эффективность через 1 нед. после окончания терапии составила 90,4%.

Через 4 нед. после окончания терапии изменений в лабораторных анализах не наблюдалось, а клинически – у 2 пациенток при проведении РКС исчез симптом «клубничной» шейки матки.

На данном этапе по результатам микроскопии и ПЦР-диагностики 6 пациенткам был назначен повторный курс лечения на 5 дней (по той же схеме).

Через 3 мес. все данные обследования соответствовали критериям излеченности, т.е. и микробиологическая, и клиниче-

ская эффективность комбинированного применения Трихопола® (перорально и интравагинально) после 2 курсов терапии составила 100% (после 1-го курса – 92,8%).

Данное исследование свидетельствует о том, что комбинированное применение препарата Трихопол®, выпускающегося в форме таблеток для перорального приема и таблеток для внутривлагалищного введения является эффективным и приемлемым методом терапии урогенитального трихомониаза. При верификации диагноза урогенитального трихомониаза целесообразно безотлагательное назначение адекватной терапии во избежание персистенции инфекции, рецидивов заболевания и посттрихомонадных осложнений. ■

Список литературы

1. Межевитинова Е.А. Трихомонадный вульвовагинит: клиника, диагностика и лечение. Cons. Med. – 2004; 7: 482–8.
2. Баткаев Э.Л., Рюмин Д.В. Эффективность использования вакцины СолкоТриховак в лечении урогенитального трихомониаза у женщин и мужчин (клинико-лабораторное исследование). РМЖ. – 2002; 2: 68–73.
3. Фадеева А.А., Ломоносов К.М. Выбор оптимального препарата для терапии трихомониаза. РМЖ. – 2004; 12 (4).
4. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Практическое руководство по диагностике и антимикробной терапии. Гинекология. – 2006; 2 (8).
5. Löfmark S., Edlund C., Nord C.E. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. Clin Infect Dis. – 2010; 50 (Suppl. 1): S16–23.
6. Schmid G.P., Narcisi E.M., Mosure D. et al. Prevalence on metronidazole resistant *Trichomonas vaginalis* in a gynecology clinic. J. Reprod Med. – 2001; 46: 545–9.
7. DuBouchet L., McGregor J.A., Ismail M. et al. A pilot study of metronidazole vaginal gel versus oral metronidazole for the treatment of *Trichomonas vaginalis* vaginitis. Sex Transm Dis. – 1998; 25: 176–9.
8. Кисина В.И. Урогенитальный трихомониаз: проблемы и пути их решения. ИПШП. – 2001; 6: 14–7.
9. Wood S., Kennedy C.M., Galask R.P. Prolonged vaginal and oral metronidazole for refractory *Trichomonas vaginalis*: a casereport. J. Reprod Med. – 2007; 52 (11): 1057–8.
10. Анкирская А.С., Уварова Е.В., Королева Т.Е., Латыпова Н.Х. Сравнительная оценка результатов комбинированного лечения препаратом Трихопол бактериального вагиноза до и после менархе. Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2007; 4: 72–5.

Впервые опубликовано в журнале «Гинекология», №4, 2011 г., стр. 44–47.

Портал Consilium Medicum:

https://con-med.ru/magazines/gynecology/gynecology-04-2011/effektivnost_lecheniya_urogenitalnogo_trikhomoniasa/

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ТРИХОПОЛ

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан №187 от 11.03.2015 г.

Торговое название

Трихопол

Международное непатентованное название

Метронидазол

Лекарственная форма

Таблетки 250 мг

Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – метронидазол 250 мг, вспомогательные вещества: крахмал картофельный, желатин, раствор глюкозы, магния стеарат.

Описание

Таблетки белого цвета с желтоватым оттенком, желтеют под действием света, круглые, плоские с обеих сторон и риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для системного использования. Производные имидазола. Метронидазол. Код АТХ J01XD01.

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Метронидазол легко всасывается в желудочно-кишечном тракте (миним. 80%). Только в малых количествах всасывается при интравагинальном введении.

После приема препарата в дозе 250 мг, 500 мг или 2 г здоровыми добровольцами максимальная концентрация в сыворотке крови в периоде 1–3 часа составляла соответственно 4,6–6,5 мкг/мл, 11,5–13 мкг/мл и 30–45 мкг/мл. Наличие пищи уменьшает скорость всасывания и снижает максимальную концентрацию метронидазола в сыворотке крови. Приблизительно 20% метронидазола связывается с белками крови.

Распределение

Метронидазол широко распределяется в тканях и жидкостях организма, включая желчь, кости, слюну, перитонеальную жидкость, влагалищный секрет, семенную жидкость, спинномозговую жидкость, ткани мозга и печени. Проникает также через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком в концентрации, сравнимой с уровнем препарата в плазме крови.

Биотрансформация

Приблизительно 30–60% метронидазола принятого внутрь биотрансформируется в печени путем гидроксирования, окисления и конъюгации с глюкуроновой кислотой. Основной метаболит 2-гидрокси метронидазол обладает также антибактериальной и противопротозойной активностью.

Выведение

Биологический период полувыведения метронидазола ($T_{1/2}$) у взрослых с нормальной

функцией печени и почек составляет 6–8 часов. У пациентов с нарушенной функцией печени период полувыведения метронидазола может увеличиваться.

Метронидазол и его метаболиты выводятся главным образом через почки 60–80%. Только 6–15% метронидазола экскретируется с калом. Почечный клиренс составляет 10–10,2 мл/мин. Моча может быть темного или красно-коричневого цвета в связи с наличием растворимых в воде красителей, которые являются продуктами биотрансформации препарата.

Немногочисленные исследования указывают, что почечное выведение метронидазола снижено у пациентов пожилого возраста.

Метронидазол можно удалить из организма путем гемодиализа, в то время как перитонеальный диализ неэффективен.

Фармакодинамика

Трихопол является производным 5-нитроимидазола, обладающего противопротозойным и антибактериальным действием.

Трихопол легко проникает внутрь простейших и бактерий. Оксидоредукционный потенциал Трихопола является меньшим, чем ферредоксина – белка, транспортирующего электроны. Этот белок присутствует в анаэробных и аэробных бактериях. Разница потенциалов приводит к редукции нитрогруппы Трихопола. Редукцированная форма Трихопола ингибирует синтез ДНК микроорганизмов, что вызывает их гибель.

Трихопол активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* и *Balantidium coli*.

Обладает также сильным бактерицидным действием в отношении анаэробных бактерий; грамотрицательных палочек: *Bacteroides species* включая группу *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaio-taomicron*, *B. vulgatus*), *Fusobacterium species*; грамположительных палочек: *Eubacterium*, *Clostridium*; грамположительных кокков: *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species*.

Трихопол не оказывает бактерицидного действия по отношению к большинству аэробных и частично анаэробных бактерий, грибов и вирусов.

Показания к применению

- инфекции, вызванные анаэробными бактериями рода *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, анаэробными кокками и *Gardnerella vaginalis*, а также простейшими *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* и *Balantidium* (трихомонадная инфекция, бактериальный вагинит, амебиаз, лямблиоз, острый язвенный гингивит, острый перитонит)
- хирургические анаэробные инфекции (сепсис, бактериемия, перитонит, абсцесс мозга, пневмония, остеомиелит, послеродовой сепсис, абсцесс в области малого таза, эндометрит, воспаление операционных ран после хирургических вмешательств, трофические язвы нижних конечностей и пролежни)
- *Helicobacter pylori* – ассоциированные заболевания желудка (в составе комбинированной терапии Трихопол применяется для эрадикации *Helicobacter pylori*)
- профилактика послеоперационных инфекций, вызванных анаэробными бактериями (в основном операции на толстом кишечнике, гинекологические операции)

Способ применения и дозы

Профилактика инфекций, вызванных анаэробными бактериями

Взрослые и дети старше 12 лет: в начале лечения по 1 г (4 таблетки по 250 мг) однократно, затем по 1 таблетке 250 мг 3 раза в сутки вовремя или после еды, до периода непосредственной подготовки пациента к операции.

Детям в возрасте 6–12 лет: по 125 мг каждые 8 часов в течение 2 дней за 3–4 дня до операции.

Лечение инфекций, вызванных анаэробными бактериями

Трихопол применяют в монотерапии или в сочетании с другими противобактериальными средствами. Обычно курс лечения не превышает 7 дней.

Взрослые и дети старше 12 лет: по 1–2 таблетки 250 мг назначают 3 раза в сутки во время или после еды.

Детям 6–12 лет: назначают дозу из расчета 7,5 мг/кг массы тела 3 раза в сутки во время или после еды.

Трихомониаз

Обязательно лечение обоих партнеров.

Женщинам: назначают по 250 мг (1 таблетка 250 мг) 2 раза в сутки утром и вечером во время приема пищи в течение 10 дней или по 750 мг утром и 1250 мг вечером в течение 2 дней. Также назначают по 2 г Трихопола однократно.

Мужчинам назначают по 250 мг (1 таблетка 250 мг) 2 раза в сутки утром и вечером во время приема пищи в течение 10 дней или по 750 мг утром и 1250 мг вечером течение 2 дней. Также назначают по 2 г Трихопола однократно.

Детям с 6 лет до 12 лет – доза из расчета 40 мг/кг массы тела внутрь однократно или из расчета 15–30 мг/кг в 2–3 приема в течение 7 дней, не превышая дозу 2 г.

Бактериальный вагинит

Взрослым по 500 мг (2 таблетки по 250 мг) утром и вечером в течение 7 дней или 2 г Трихопола однократно.

Амебиаз

Взрослым по 750 мг (3 таблетки по 250 мг) 3 раза в сутки в течение 5–10 дней.

Детям с 6 до 12 лет: по 125 мг 3 раза в сутки в течение 5–10 дней.

Лямблиоз

Взрослым назначают по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5–7 дней.

Детям 6–10 лет: назначают по 1/2 таблетки (125 мг) 3 раза в сутки (суточная доза 375 мг); 10–12 лет: назначают по 1 таблетке (250 мг) 2 раза в сутки (суточная доза 500 мг).

Препарат принимают утром и вечером, обычно в течение 5–10 дней. Если необходимо, то курс лечения можно повторить спустя 4–6 недель, о чем обычно решает лечащий врач.

Эрадикация *Helicobacter pylori*

Трихопол следует принимать не менее 7 дней в сочетании с другими препаратами для эрадикации *Helicobacter pylori*.

Взрослым назначают по 500 мг (2 таблетки) в 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Отсутствуют особые указания по применению у детей.

Острый язвенный гингивит

Взрослым по 250 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней.

Детям из расчета 35–50 мг/кг массы тела в сутки в 3 приема, в течение 3 дней.

Острый периодонтит

Взрослым назначают по 250 мг 2 раза в сутки в течение 3–7 дней.

Пациентам пожилого возраста следует с осторожностью назначать препарат, снижая суточные дозы в 2 раза.

Трофические язвы нижних конечностей и пролежни

Взрослым по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

У пациентов с тяжелой формой печеночной недостаточности Трихопол биотрансформируется медленно, что может привести к кумуляции Трихопола и его метаболитов в организме, особенно у пациентов с печеночной энцефалопатией. Высокие концентрации Трихопола в плазме крови могут вызвать в свою очередь энцефалопатию. Суточную дозу таким пациентам назначают однократно, снизив до $\frac{1}{3}$ от обычной дозы.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

При почечной недостаточности биологический период полувыведения Трихопола не изменяется. Снижение доз препарата в таком случае не обязательно. У пациентов на гемодиализе, Трихопол и его метаболиты удаляются в течение 8 часов. Сразу после диализа Трихопол следует назначить пациенту повторно. У пациентов, находящихся на фракционном перитонеальном диализе или непрерывном диализе, нет необходимости модификации дозы.

Побочные действия

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

– металлический привкус во рту, обложенный язык, тошнота, рвота, чувство дискомфорта в животе, диарея, боль в эпигастрии

Противопоказания

- гиперчувствительность к компонентам препарата или к другим производным 5-нитроимидазола
- органические поражения ЦНС (эпилепсия, шизофрения)
- тяжелая печеночная недостаточность (в том числе печеночная энцефалопатия)
- выраженная лейкопения (в том числе в анамнезе)
- беременность I триместр, период лактации
- детский возраст до 6 лет
- применение у детей и подростков до 18 лет в сочетании с амоксициллином
- комбинированный прием с дисульфирамом, алкоголем

Лекарственные взаимодействия

Трихопол в сочетании с антикоагулянтами, производными кумарина, удлиняет протромбиновое время. Поэтому следует изменить дозирование этих препаратов.

Препараты, активирующие микросомальную систему печени, как например: фенитоин и фенобарбитал, ускоряют выведение Трихопола, что приводит к снижению его концентрации в сыворотке крови, а препараты, снижающие ферментативные системы печени (например, циметидин) могут продлевать период полувыведения Трихопола.

Трихопол относится к ингибиторам цитохрома P450 3A4 (CYP 3A4) и в связи с этим может замедлять биотрансформацию препаратов, которые метаболизируются этими ферментами. Трихопол повышает концентрацию лития в крови и усиливает его токсическое действие. Если одновременное применение этих препаратов является необходимым, в период лечения следует контролировать концентра-

цию креатинина в сыворотке крови.

Трихопол может вызывать нежелательные действия со стороны системы кровообращения при взаимодействии с терфенадином и астемизолом (на ЭКГ удлинение интервала QT, аритмия).

Трихопол усиливает токсическое действие алкоголя. Прием спиртных напитков в период лечения препаратом может вызвать нежелательные реакции, такие как чувство жара, потливость, головная боль, тошнота, рвота, боль в эпигастрии.

Одновременный прием Трихопола и дисульфирама может иногда вызвать острый психоз и дезориентацию. Лечение Трихополом следует начинать спустя 2 недели после окончания лечения дисульфирамом.

Трихопол уменьшает клиренс 5-фторурацила, поэтому может увеличивать его токсичность. При комбинированном приеме метронидазола и циклоспорина наблюдается повышение концентрации последнего в крови.

При одновременном применении метронидазола и амиодарона сообщалось о продлении интервала QT и torsade de pointes. При их одновременном приеме может быть целесообразным мониторинг интервала QT на ЭКГ. Пациентам, которые лечатся амбулаторно, следует посоветовать обратиться к врачу при появлении симптомов, которые могут указывать на torsade de pointes, таких как головокружение, учащенное сердцебиение или потеря сознания.

Одновременное применение метронидазола может значительно повышать плазменную концентрацию бусульфана. Механизм их взаимодействия не описан. В связи с потенциальным риском тяжелой токсичности и смерти, связанный с ростом плазменных уровней бусульфана, следует избегать его одновременного применения с метронидазолом.

Метронидазол может подавлять метаболизм карбамазепина и вследствие этого повышать его плазменные концентрации.

Особые указания

Трихопол следует с осторожностью применять у пациентов с заболеванием центральной нервной системы, с почечной недостаточностью.

Пациенты, у которых в период лечения отмечены неврологические нарушения (онемение, чувство ползания мурашек или судороги) могут принимать препарат только в том случае, если польза от его применения превышает возможный риск развития осложнений.

Трихопол следует с осторожностью принимать у пациентов, леченных кортикостероидами и склонных к появлению отеков.

Пациенты, у которых перед и после лечения Трихополом отмечены изменения в картине крови, при необходимости повторного применения Трихопола должны быть под врачебным наблюдением.

Во время лечения следует контролировать картину крови при применении препарата более 10 дней.

В период лечения Трихополом и не менее чем один день после окончания терапии не следует принимать спиртных напитков, в связи с угрозой развития побочных реакций.

Трихопол может изменять некоторые показатели крови: АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназа, триглицериды, глюкоза.

Беременность и период лактации

Не проведено хорошо контролируемых исследований применения метронидазола у беременных. Метронидазол проникает через плацентарный барьер. Метронидазол противопоказан в первом триместре бере-

менности. Во втором и третьем триместре беременности препарат следует принимать только по жизненным показаниям, когда потенциальная польза применения препарата у беременной превышает риск нежелательного воздействия на плод.

Метронидазол выделяется с грудным молоком, достигая концентрации, сравнительной с уровнем препарата в плазме крови. В период грудного вскармливания не следует принимать препарат. Если лечение является необходимым – следует прекратить грудное вскармливание.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Учитывая побочный эффект со стороны ЦНС не следует управлять транспортным средством и работать с опасными механизмами.

Передозировка

Симптомы: усиление симптомов побочных действий, в единичных случаях после приема Трихопола внутрь в дозе 6–10,4 г через день в течение 5–7 дней наблюдались нейротоксические симптомы, включая судорожные состояния и периферическую нейропатию. После приема разовой дозы 15 г Трихопола отмечались тошнота, рвота и расстройство координации.

Лечение: отмена, промывание желудка, симптоматическая терапия. Антидота нет.

Форма выпуска

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. По 2 контурные упаковки вместе с утвержденной инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Наименование и страна организации-производителя

Фармацевтический завод АО «ПОЛЬФАРМА», Польша

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

АО «Химфарм», Республика Казахстан

Наименование предприятия и страна организации-упаковщика

Фармацевтический завод АО «ПОЛЬФАРМА», Польша

Адрес организации, принимающей претензии от потребителей по качеству продукции, товара на территории Республики Казахстан:

АО «Химфарм», г. Шымкент,

Республика Казахстан

ул. Рашидова, 81, т/ф: 56-08-82

Номер телефона: +7 (7252) 56-13-42

Номер факса: +7 (7252) 56-13-42

Адрес электронной почты: infomed@santo.kz

Биофизическая модель комплексного воздействия на репродуктивные процессы



В.А. Родионов
Международная академия биоэнерготехнологий, г. Днепр

В статье представлена биофизическая модель воздействия потенциальными родителями на репродуктивные процессы. Разработан репродуктивный метод биофизического воздействия. Дано определение принципа тождественности энергий. Сформулировано определение механизма проявления признаков. Представлен механизм воздействия на образование зиготы с целью наследования лучшего генетического материала обоих родителей, создания признаков, превосходящих признаки родителей, и проявления качественно новых признаков. Подробно описано биофизическое воздействие на этапы репродуктивного процесса. Дано обоснование преодоления бесплодия посредством биофизического воздействия. Описано применение биофизического воздействия для сокращения наследственных и врожденных патологий. Поднят вопрос экологии репродукции человека.

Ключевые слова: триединая субстанция, разумные мутации, экология репродукции.

Введение

Мировая наука доказала взаимосвязь триединой субстанции – вещества, энергии и информации. Человек генерирует и распределяет энергию [1]. Мозг человека является источником электромагнитных излучений [2]. Вопрос целенаправленного воздействия энергии человека на процессы, протекающие в его организме, является предметом изучения многих ученых. Назрела необходимость исследовать влияние энергии человека на репродуктивные процессы. Представляет интерес проявление разумных мутаций [3]. Не уделено достаточное внимание вопросу экологии репродукции человека. Не разработаны модель и методы биофизического воздействия на репродуктивные процессы.

Цель: разработать биофизическую модель воздействия на создание признаков и репродуктивный метод биофизического воздействия.

Материалы и методы

1. Теоретическая основа биофизического воздействия на генетическом уровне

Теоретическая основа биофизического воздействия имеет следующие положения:

- формула Эйнштейна $E=mc^2$ доказала взаимосвязь энергии и материи. Соответственно, энергия оказывает воздействие на материю. Дополнительный потенциал энергии изменяет состояние материи;
- «материя – триединая субстанция, состоящая из вещества, энергии и информации. Вещество и энергия постоянно переходят друг в друга под контролем информации» (Горчаков В.Ю.);
- «процесс жизни требует непрерывного потока энергии вещества и информации» [4];
- «энергоинформационная система человека состоит из различных элементов организма,

обеспечивающих прием, сохранение и передачу энергии и информации как внутри организма, так и при взаимодействии его с внешним миром» [1];

- в 1912–1922 гг. русский ученый А.Г. Гурвич ввел в эмбриологию понятие морфогенетического поля. Он впервые использовал термин «клеточное поле». Этим термином обозначалось физическое поле, обуславливающее молекулярную и клеточную упорядоченность организма, предположительно связанную с наследственностью [5];
- английский биолог К. Уолдингтон и французский математик Р. Том в 1940–1960 гг. создали представление об эмбриональном развитии как о векторном поле;
- «мозг каждого человека работает в трех режимах: аналоговом, цифровом и квантовом» (Горчаков В.Ю.). В квантовом

режиме мозг способен создавать биоэнергетические воздействия;

- – «метод энергоинформационного воздействия представляет собой биоэлектромагнитные излучения мозгом человека определенных мыслей целенаправленного действия» (Белокриницкий В.С.). Мысль материальна. Ежедневная целенаправленная работа глубинной вибрирующей живой мыслью с максимальным напряжением потенциала, содержания и направленности оказывает положительное воздействие на организм человека и на происходящие в нем процессы.

Комплексное биофизическое воздействие энергетики человека представляет собой целенаправленное излучение всех уровней энергии организма, всех его составляющих для материализации мыслеформы.

Каждая составляющая организма имеет свое энергетическое поле, которое находится в состоянии энергетического взаимодействия с энергетическими полями других составляющих и биополем человека в целом. Энергия мыслеформы накладывается на собственную энергию той составляющей организма, на которую мыслеформа направлена.

Каждый человек обладает энергией, и она более гармонична живой материи, чем технические излучения. Каждый человек в меру своего развития может и должен энергетически участвовать в сотворении своего ребенка.

По определению, разумное, осознанное, целенаправленное существенно лучше инстинктивного, машинального, животного. Во время коитуса мыслеформа сотворения ребенка будет отличать процесс создания новой жизни от занятия просто сексом для рождения детей. При разумном сотворении ребенка разум воздействует на полевом уровне на гаметогенез для подготовки генетического материала обоих родителей в соответствии с их замыслом. Разум воздействует на создание конкретного генетического материала

при мейозе, образовании метафазной пластинки. Разум способствует нормальному прохождению эмбрионального развития и рождению человека. Разум содействует сокращению наследственных и врожденных патологий.

Гармония естественных механизмов природы и ментального участия людей в репродуктивных процессах – фундамент разумного сотворения детей.

Комплексное биофизическое воздействие способствует созданию признаков ребенка, превосходящих признаки родителей, и проявлению новых признаков, отсутствующих у родителей, а также исключению или нивелированию негативных признаков родительских форм.

Здоровье ребенка зависит от соблюдения потенциальными родителями культуры репродукции (в том числе и морально-этических норм сексуальных взаимоотношений) и экологии репродукции человека.

В процессе биофизического воздействия налаживается глубинная энергетическая связь между будущими родителями и ребенком.

Комплексное биофизическое воздействие не может нанести вред, так как основано на законах природы и гармонии ее энергий.

2. Области применения биофизического воздействия в репродуктивных процессах

Биофизическое воздействие способствует преодолению бесплодия.

Комплексное биофизическое воздействие с наложенной мыслеформой усиливает эффективность репродуктологических методов лечения и содействует беременности.

Одна из причин патологий – энергетическая дисгармония, приводящая к сбоям в репродуктивных процессах. Биофизическое воздействие с мыслеформой гармонического развития способствует уменьшению вероятности патологий вне зависимости от того, изучены или не изучены молекулярно-генетические основы заболеваний. Воздействие, направленное на доминирование позитивных аллелей генов над патогенными, способствует сокращению

патологий и уменьшению степени их проявления.

В генетике происходят многие случайные процессы, в том числе мутации генов (как отрицательные, так и положительные), хромосомные мутации (как отрицательные, так и положительные), взаимодействие аллелей генов, взаимодействие неаллельных генов, дупликация генов, пробуждение «молчащих» генов... Биофизическое воздействие направлено на увеличение вероятности позитивных и уменьшение вероятности негативных случайных процессов.

Человек не должен быть заложником случайных процессов и ошибок в своем воспроизводстве.

3. Биофизическая модель воздействия на создание признаков

Нами разработана биофизическая модель воздействия на создание признаков, основой которой являются следующие положения.

Для создания определенных признаков, качеств и способностей ребенка осуществляется комплексное биофизическое воздействие на репродуктивные органы, половые железы (гонады), гаметы (яйцеклетки и сперматозоиды) и центральную нервную систему.

Срабатывает двойной механизм ассоциированного воздействия.

С одной стороны, конкретная мыслеформа потенциальных родителей, содержащая в себе энергию – информацию о планируемых признаках и качествах, выраженная биоэлектромагнитными излучениями головного мозга родителей и их биоэнергетическими полями, воздействует на полевом уровне на гаметогенез по принципу тождественности энергий.

Нами сформулирован принцип тождественности энергий в генетике: энергоинформационное поле гаметы, несущей признак, соответствующий мыслеформе, тождественно энергоинформационному полю мыслеформы, содержащей этот признак.

В период систематического воздействия мыслеформой ее энергоинформационная субстанция в качестве доминантного фактора

оказывает полевое влияние на гонады для создания гамет с подбором генов, содержащих признаки, заложенные в мыслеформе. Эти гены имеют энергоинформационные поля, тождественные энергии-информации мыслеформы. Чем больше тождественное сходство биополя первичных половых клеток (гоноцитов) с биополем мыслеформы, тем больше дополнительной энергии они получают от энергоинформационного поля мыслеформы для своего дальнейшего развития. Дозревающая яйцеклетка и созревшие сперматозоиды, тождественные по своему энергетическому полю, энергетическому полю мыслеформы, продолжают получать энергетическую подпитку энергоинформационного поля мыслеформы. Сперматозоиды, имеющие наибольший энергетический потенциал, более конкурентоспособны, чем сперматозоиды с более низким энергетическим потенциалом. В энергетике работает принцип «подобное притягивается подобным». Так как овогенез и сперматогенез происходят под влиянием одной и той же мыслеформы и имеют тождественное энергетическое сходство, существует большая вероятность того, что конкретная яйцеклетка выберет для оплодотворения сперматозоид из группы сперматозоидов, имеющих биополе, тождественное ее био полю. Таким образом, и со стороны яйцеклетки, и со стороны сперматозоида будут подобраны гены, соответствующие признакам, заложенным родителями в мыслеформе.

С другой стороны, при систематическом биофизическом воздействии посредством мыслеформы оказывается полевое влияние на центральную и периферическую нервную систему. Биофизическое воздействие через центральную нервную систему (ЦНС) влияет на эндокринную систему и через гипофиз посредством гормонов воздействует на репродуктивные функции. Полагаем, что в соответствии с содержанием полевого воздействия мыслеформы ЦНС управляет половыми железами (гонадами) в целях создания гамет с набором генов, соответствующим заложенным в мыслеформе признакам. Механизм функционирования

ЦНС при создании генетического материала в гонадах по принципу тождественности энергий подлежит дополнительному изучению.

Ген – система хранения наследственной информации. Он определяет лишь первичную структуру белка – последовательность расположения в нем аминокислот, от которой зависит его функция. Управляют биохимическими реакциями в организме белки-ферменты. Для каждой реакции существует специфический белок-фермент. Определяет проявление того или иного признака ход биохимических реакций [6]. Каждый ген, несущий тот или иной признак, имеет свое энергетическое поле. Каждый белок-фермент имеет, как и любая материя, свое энергетическое поле. Полагаем, что при комплексном биофизическом воздействии на гонады в процессе овогенеза и сперматогенеза создаются гаметы, содержащие гены, в которых проявление планируемых признаков осуществляется целенаправленным биофизическим воздействием на энергетические поля белков-ферментов для проведения биохимических реакций с целью проявления этих признаков.

Нами сформулировано определение механизма проявления признаков: биофизическое воздействие на энергетические поля белков-ферментов способствует биохимическим реакциям, определяющим проявление признаков, соответствующим мыслеформе.

Биофизическое воздействие наиболее эффективно в критические периоды развития. Это время повышенной чувствительности организма. Такими периодами являются: прогенез (развитие и созревание половых клеток) или гаметогенез, оплодотворение – слияние гамет и восстановление диплоидного числа хромосом, имплантация – вращание эмбриона в эндометрий (7–8-й день), гастрюляция, нейруляция и образование комплекса осевых зачатков (с 8-й недели), усиленный рост головного мозга (15–20-я недели), органо- и системогенез (формирование жизненно важных систем с 20-й по 24-ю недели), процесс рождения [7].

4. Репродуктивный метод биофизического воздействия

Предлагается репродуктивный метод биофизического воздействия на процессы репродукции.

Первый этап биофизического воздействия направлен на создание и энергетическое усиление полноценных сперматозоидов, имеющих генетический материал, соответствующий замыслу родителей.

Начинается он в период, предшествующий сперматогенезу, за три месяца до запланированного оплодотворения. Срок созревания сперматозоидов составляет 73–75 дней. К биофизическому воздействию желательно приступить несколько раньше для оказания влияния на подготовительные процессы и приобретения навыков в проведении конкретного воздействия.

Комплексное биофизическое воздействие проводится на всех стадиях сперматогенеза (сперматогоний – сперматоцит – сперматид – сперматозоид). В результате мейоза из диплоидных соматических клеток половых желез образуются гаплоидные гаметы. Из одной диплоидной материнской клетки образуются 4 клетки с гаплоидным набором хромосом. Кроме того, в профазе мейоза I происходит рекомбинация генетического материала (кроссинговер), а в анафазе I и II – случайное отхождение хромосом и хроматид к одному или другому полюсу. Эти процессы являются причиной комбинативной изменчивости [8]. Дочерние клетки в основном генетически не идентичны материнской и друг другу. Следовательно, полученные гаметы, как правило, при зачатии будут нести измененные наследственные признаки. Случайным образом изменяется генетический материал материнской клетки. Причем слепой случай решает, в лучшую или худшую сторону произойдут эти изменения. Считаем, что при мейозе комплексное биофизическое воздействие с наложенной мыслеформой на полевом уровне оказывает влияние по принципу тождественности энергий на целенаправленное получение генетического материала в соответствии с замыслом родителей.

В каждом сперматозоиде – разный набор половины хромосом («упаковка генов») отца (23 из 46).

Биофизическое воздействие с наложенной мыслеформой способствует созреванию для запланированного оплодотворения группы полноценных сперматозоидов с подбором генов, соответствующих признакам, заложенным в мыслеформе будущими родителями. Посредством биофизического воздействия эта группа тождественных сперматозоидов энергетически усиливается, что дает им преимущество перед другими сперматозоидами. Воздействие способствует получению необходимой концентрации здоровых сперматозоидов в сперме, сокращению случаев атипичии сперматозоидов, уменьшению количества незрелых форм половых клеток.

Второй этап биофизического воздействия направлен на дозревание в данный период и энергетическое усиление полноценной яйцеклетки, имеющей генетический материал, соответствующий замыслу родителей.

Начинается он до начала созревания яйцеклетки, подлежащей оплодотворению, сразу же после овуляции, предшествующей овуляции, после которой планируется зачатие. Еще до наступления менструального цикла, в который планируется оплодотворение, развивается несколько фолликулов, из них в большинстве случаев только один достигает половой зрелости. Необходимо осуществлять комплексное биофизическое воздействие на яичник, для того чтобы в нужный период началось развитие группы фолликулов, в принципе, соответствующих замыслу родителей. Воздействие в большей степени будет способствовать дозреванию того фолликула, который максимально энергетически соответствует энергии мыслеформы и, соответственно, замыслу родителей. Чем больше энергетическое тождество энергии фолликула с энергией мыслеформы, тем больше энергии подпитки получает этот фолликул во время комплексного биофизического воздействия.

Как при сперматогенезе, так и при овогенезе комплексное биофизическое воздействие с наложенной мыслеформой оказывает влияние на полевом уровне на целенаправлен-

ное получение генетического материала при мейозе.

Яйцеклетка содержит половину хромосом («упаковка генов») матери (23 из 46). Набор генов в яйцеклетках одного и того же организма разный. Комплексное биофизическое воздействие будет содействовать подбору яйцеклетки для оплодотворения с predetermined набором генов в соответствии с мыслеформой родителей. Воздействие с наложенной мыслеформой уменьшает вероятность дозревания в данный период для запланированного оплодотворения яйцеклетки со случайным подбором генов. Посредством биофизического воздействия наиболее тождественная яйцеклетка энергетически усиливается.

Третий этап биофизического воздействия направлен на процесс коитуса.

Комплексное биофизическое воздействие на половые системы мужчины и женщины проводится при подготовке к коитусу и во время него. Предварительно потенциальные родители должны войти в глубокую духовную, ментальную, физическую и энергетическую гармонию. Биофизическое воздействие создается синхронно обоими родителями. Оно должно выражать мощное комплексное биофизическое воздействие всех планов обоих организмов, направленное на сотворение новой жизни, в соответствии с изначальным замыслом, заложенным при биофизическом влиянии на создание сперматозоидов и яйцеклетки (первый и второй этап).

Четвертый этап биофизического воздействия направлен на достижение яйцеклетки теми сперматозоидами, энергия которых тождественна изначально заложенной энергии мыслеформы.

Сближение сперматозоида с яйцеклеткой осуществляется благодаря отрицательному реотаксису (способность регистрировать направление тока жидкости и двигаться противоположно ему) [9]. Встрече гамет способствует и то, что яйцеклетки выделяют в окружающую среду химические вещества (гиногамоны), которые привлекают сперматозоиды (хемотаксис), и то, что яйцеклетка

имеет противоположный сперматозоидам электрический заряд и притягивает их (электротаксис) [9], но эти механизмы действуют только на малом расстоянии. Примерно половина доплывших до матки сперматозоидов поворачивают не в ту сторону и попадают в тот из яйцеводов, в котором в это время нет яйцеклетки (за редкими исключениями овуляция происходит лишь в одной из маточных труб). Самые здоровые сперматозоиды, несущие лучший генетический материал, могут попасть по закону случая в «пустую» маточную трубу и оказаться не у дел. Из-за отсутствия физиологического механизма притяжения сперматозоидов к яйцеклетке на больших расстояниях многие сперматозоиды направляются в «пустую» маточную трубу. Сперматозоиды, энергия которых тождественна энергии мыслеформы и, соответственно, энергии яйцеклетки, в подавляющем большинстве направляются в ту маточную трубу, в которой созрела яйцеклетка, так как на энергетическом уровне подобное притягивается подобным.

Биофизическое воздействие содействует продвижению тождественных сперматозоидов по репродуктивному тракту женщины навстречу яйцеклетке.

Тождественные сперматозоиды получают преимущество перед конкурентами, и их генетический материал, соответствующий мыслеформе, а, следовательно, и замыслу родителей, имеет больше вероятности соединиться с яйцеклеткой. Эти сперматозоиды будут иметь энергетическое преимущество перед теми сперматозоидами, которые не получали энергетической подпитки ввиду нетождественности их биополя биополю мыслеформы.

Пятый этап биофизического воздействия направлен на выбор яйцеклеткой сперматозоида, имеющего генетический материал, соответствующий замыслу родителей, и на процесс оплодотворения.

В соответствии с принципом тождественности энергий яйцеклетка, как правило, выбирает сперматозоид из группы тождественных сперматозоидов, энергия которых соответствует ее энергетическому

полю, а, следовательно, и энергетическому полю мыслеформы. Ее выбор останавливается на сперматозоиде, имеющем максимальное энергетическое соответствие с ее собственным энергетическим полем. Воздействие будет содействовать на полевом уровне рождению ребенка в соответствии с мыслеформой и, соответственно, с замыслом родителей.

Комплексное биофизическое воздействие гармонизирует на полевом уровне процессы преодоления тождественным сперматозоидом лучистого венца, прохождения акросомной реакции, преодоления прозрачной зоны (zona pellucida), соединения с яйцеклеткой и обеспечения моноспермии.

После сближения мужского и женского пронуклеусов их ядерные оболочки растворяются, и хромосомы выстраиваются в метафазную пластинку («материнскую звезду») первого клеточного деления зиготы.

Таким образом, в зиготе объединение материнских и отцовских хромосом происходит в форме образования общей метафазной пластины (скопление хромосом матери и отца в плоскости, перпендикулярной оси деления (экваториальная плоскость), на стадии метафазы, перед началом анафазного расхождения) [10]. Возобновляется диплоидный набор хромосом. В результате сочетания наследственных материалов двух организмов образуются признаки. **Это наиважнейший период в создании нового человека!** На протяжении этого времени необходимо осуществлять целенаправленное, концентрированное биофизическое воздействие родителей для создания признаков ребенка в соответствии с их замыслом. Особенно оно важно в процессе объединения материнских и отцовских хромосом и создания генотипа ребенка. Биофизическое воздействие направляется на энер-

гетическую подпитку процессов, на «срабатывание» генов, на экспрессивность (проявление) генов, на взаимодействие аллелей, на взаимодействие неаллельных генов, на пробуждение «молчащих» генов... Это мощный потенциал возможностей биофизического воздействия!

Шестой этап биофизического воздействия направлен на эмбриогенез.

Организм на каждом этапе развития не реализует всех своих возможностей, запрограммированных в генотипе, то есть на каждом этапе есть резерв [7]. Этот генетический резерв может быть использован для дополнительного развития умственных и физических возможностей человека. На этапе эмбриогенеза комплексное биофизическое воздействие способно оказывать влияние на морфогенез эмбриона, процессы пролиферации и дифференцировки тканей, органов, а также формирование биологи-

Таблица. Анализ признаков, качеств и способностей детей, созданных в соответствии с репродуктивным методом

№ п/п супружеской пары	Год рождения ребенка	Проявление превосходящих признаков, качеств и способностей по отношению к признакам, качествам и способностям детей, рожденных ранее, без применения метода	Проявление основных признаков, качеств и способностей, превосходящих обе родительские формы	Проявление новых признаков, качеств и способностей по отношению к родительским формам	Оценка супружескими парами эффективности репродуктивного метода (по 5-бальной системе)
1	2012	Интеллект Память Сообразительность Скорость принятия решений	Память	Физические способности	5
	2015	Интеллект Память Сообразительность	Память	Творческие способности Интуиция	5
2	2012	Интеллект Способность к языкам	Интеллект	Способность к языкам Интуиция	5
3	2012	Интеллект Творческое начало	Интеллект	Творческое начало	5
4	2013	Интеллект Созидательность	Лидерские проявления	Интуиция	5
5	2014	–	Тяга к познанию	Интуиция	5
6	2014	–	Сообразительность	?	5
7	2014	–	Интеллект	?	5
8	2015	–	Сообразительность	?	5
9	2016	–	Быстрота восприятия	?	5
10	2017	–	Темпы развития	?	5

ческих систем организма. Особенно эффективно воздействие в критические периоды развития.

Седьмой этап биофизического воздействия направлен на подготовку организма матери к родам.

Биофизическое воздействие мужчины направлено на укрепление нервной системы и физиологии женщины при предродовой подготовке организма и на помощь плоду.

Восьмой этап биофизического воздействия направлен на рождение нового человека.

Мужчина присутствует на родах и совместно с женщиной принимает активное энергетическое участие в родах. Энергия женщины направлена главным образом на физиологию процесса родов. Энергия мужчины направлена на сопровождение процесса родов, защиту здоровья женщины и здоровья ребенка.

Девятый этап биофизического воздействия направлен на восстановление организма матери и на адаптацию ребенка.

Энергия женщины и мужчины направлена на восстановление организма матери и на энергетическую подпитку ребенка.

Комплексное биофизическое воздействие потенциальных родителей на всех этапах репродуктивного процесса способствует созданию здорового ребенка в соответствии с их замыслом.

Результаты

С 2011 по 2017 г. репродуктивный метод был опробован десятью супружескими парами. Одна пара имела двоих детей до опробования метода, и двоих детей она создала на его основании. Три пары имели по одному ребенку и создали еще по одному ребенку на основании данного метода, и шесть пар создали своих первых детей в соответствии с этим методом. Одна супружеская пара, создавшая своего первого ребенка, была до этого бесплодной на протяжении трех лет. Супругам был поставлен диагноз «идиопатическое бесплодие».

В первых четырех парах дети, созданные в соответствии с предложенным методом, превосходят ранее рожденных детей по основным признакам и качествам и имеют новые признаки и качества. Девять супружеских пар выразили сомнения в том, что они правильно, эффективно и своевременно проводили комплексное биофизическое воздействие.

Все десять пар дали положительную оценку репродуктивному методу и сделали выводы о том, что их замыслы по созданию своих детей частично реализованы.

Обсуждение

Опробование репродуктивного метода биофизического воздей-

ствия проводилось десятью парами. Число пар, принимающих участие в опробовании метода, является недостаточным для его научного обоснования.

Генетический анализ у человека традиционно основан на использовании генеалогического метода, требующего продолжительный период времени. Необходимо изучить влияние метода на все этапы репродуктивного процесса, используя современные достижения науки и техники.

Выводы

Разработана биофизическая модель воздействия потенциальными родителями на репродуктивные процессы. Дано определение принципа тождественности энергий, изложено определение механизма проявления признаков. Предложен репродуктивный метод биофизического воздействия на процессы создания сперматозоидов, развития фолликул, прохождения коитуса, выбора яйцеклеткой конкретного сперматозоида, образования зиготы, эмбрионального развития и родов. Репродуктивный метод биофизического воздействия дал положительные практические результаты.

Конфликт интересов отсутствует. Все финансирование осуществлено за счет автора. ■

Список литературы

1. Гончаренко М.С. Научные основы представления об энергоинформационной организации человека / М.С. Гончаренко, Г.Д. Миронова // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Валеологія: сучасність і майбутнє». – 1036. – 6. Режим доступа: <https://periodicals.karazin.ua/valeology/article/view/2018>.
2. Гончаренко М.С. Исследование влияния энергоинформационного воздействия на организм человека / М.С. Гончаренко, Т.П. Камнева, Е.О. Коновалова // Сборник научных статей Национального университета организма человека. – 2003. – С. 53–58.
3. Родионов В.А. Рождение нового человека / В.А. Родионов // Научно-просветительский межотраслевой журнал профилактической медицины. – 2018. – С. 26–27.
4. Бреслер С.Е. Введение в молекулярную биологию / С.Е. Бреслер. – М. – Л.: Академия наук СССР, 1963. – 209 с.
5. Гурвич А.Г. Теория биологического поля / А.Г. Гурвич. – М.: Советская наука, 1944. – С. 23–41.
6. Баковецкая О.В. Молекулярная генетика / О.В. Баковецкая, В.И. Шутов, Т.А. Калыгина. – Рязань: Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 2006. – 5 с. Режим доступа: <https://studfiles.net/preview/2616131/>
7. Тельцов Л.П. Биология развития и законы индивидуального развития человека и животных / Л.П. Тельцов, А.А. Степочкин, И.Г. Музыка. – Саранск: МГУ, 2010. – С. 89–91.
8. Курчанов Н.А. Генетика человека с основами общей генетики / Н.А. Курчанов. – СПб.: СпецЛит, 2009. – С. 22–23.
9. Зиматкин С.М. Гистология, цитология и эмбриология / С.М. Зиматкин. – Гродно: ГрГМУ, 2015. – 213 с.
10. Афанасьев Ю.И. Гистология, эмбриология, цитология / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Е.Ф. Котовский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 124–125.

Впервые опубликовано в газете «Новости медицины и фармации. Репродуктология. Акушерство. Гинекология. Урология», №683, 2019 г.

Лонгидаза в комплексной терапии хронического простатита



Л.А. Ходырева, А.А. Дударева, В.К. Карпов
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, кафедра урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины, г. Москва

Хронический простатит является самым распространенным урологическим заболеванием у мужчин в возрасте 25–55 лет и имеет большое медицинское и социальное значение. Характерная для хронического простатита длительно существующая воспалительная реакция в ткани простаты приводит к развитию склероза. Для лечения и профилактики склеротических процессов в предстательной железе используют пелоидтерапию, физиотерапию, протеолитические ферменты. Проведенные в ведущих клиниках города Москвы клинические исследования по применению препарата Лонгидаза у пациентов с хроническим простатитом категории II и IIIA показали его безопасность и эффективность. Использование препарата Лонгидаза на фоне стандартной терапии достоверно способствовало исчезновению или уменьшению симптомов заболевания, регрессии воспалительно-пролиферативных изменений в предстательной железе и снижало частоту рецидивов. С учетом современного понимания патогенеза и патоморфологии хронического простатита представляется целесообразным использование Лонгидазы не только в терапии этого заболевания, но и с целью профилактики склеротических изменений в предстательной железе.

Ключевые слова: хронический простатит, склероз предстательной железы, магнитолазерная терапия, Лонгидаза.

L.A. Khodyreva, A.A. Dudareva, V.K. Karpov
Lomonosov Moscow state university, department of urology and andrology at the faculty of fundamental medicine, Moscow
Longidaza in combination therapy of chronic prostatitis

Chronic prostatitis is the most common urological disease in men aged 25–55, and has a great medical and social importance. Long-lasting inflammatory reaction inside prostate which is typical for chronic prostatitis results in prostate sclerosis. Pelotherapy, physical therapy and proteolytic enzymes are used to treat and prevent sclerotic processes of prostate. Clinical studies on using Longidaza in patients with chronic prostatitis, stage II–IIIA, performed at the lead Moscow clinics showed that the drug was safe and effective. Administration of Longidaza together with standard therapy was shown to significantly contribute to disappearance and amelioration of disease symptoms, regression of inflammatory and proliferative changes in prostatic tissues, and reduced incidence of relapses. Based on the modern understanding of pathogenesis and pathomorphology of chronic prostatitis it seems appropriate to administer Longidaza not only in therapy of this disease, but also to prevent sclerotic changes inside prostate as well.

Keywords: chronic prostatitis, prostate sclerosis, magnetic-laser therapy, Longidaza.

Эпидемиология

Одно из самых распространенных урологических заболеваний среди мужчин в возрасте 25–55 лет – хронический простатит – является причиной от 8 до 14% амбулаторных визитов к урологу [1–3]. По разным данным, в России этим заболеванием страдают от 8 до 35% мужчин в возрасте 20–40 лет [4, 5], а в мире, согласно недавним эпидемиологическим исследованиям, – 2,2–9,7% мужчин [2]. По распространенности хронический простатит можно сравнить с сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца [3], а по влиянию на качество жизни – с инфарктом миокарда, стенокардией, болезнью Крона и раком предстательной железы [6]. Хронический простатит снижает у части пациентов копулятивную и репродуктивную функции, а длительное течение и частые рецидивы обуславливают его не только медицинское, но и социальное значение.

Патогенез

Хронический простатит характеризуется длительно существующей воспалительной реакцией в ткани простаты, приводящей к развитию скле-

роза. Ю.В. Кудрявцев, А.М. Чумаков [7, 8] в своих работах отмечают, что воспалительная реакция в предстательной железе должна характеризоваться не только и не столько временным показателем, но прежде всего характером тканевой реакции. Именно последнее имеет наибольшее значение при выборе адекватной лечебной тактики. Опубликованы немногочисленные исследования морфологических изменений в ткани предстательной железы при различных формах хронического простатита, отражающие их взаимосвязь с клиническими, лабораторными и ультрасонографическими проявлениями различных видов простатита. Морфологические признаки хронического простатита выявляются у 6,3–16,3% мужчин в зависимости от возраста. Воспалительный процесс в предстательной железе проходит в своем развитии ряд стадий: альтернативную фазу повреждения клеток, экссудативную фазу сосудистой реакции на повреждение (выход жидкости и клеток крови из сосудов в ткани), пролиферативную фазу заживления и репарации. В ткани предстательной железы происходит наслоение продуктивной фазы параллельно существующего либо предшествующего эпизода острого экссудативного воспаления на экссудативную фазу последующего. Завершение продуктивной фазы воспаления сопровождается формированием очага склероза. Смена тканевых реакций в 86% случаев лежит в основе формирования достаточно пестрой морфологической картины в ткани предстательной железы при хроническом простатите [8].

Лечение

Характерная для хронического простатита клиническая картина складывается из симптомов нарушенного мочеиспускания, болевого синдрома, а в поздних стадиях при развитии склероза возможны острая задержка мочеиспускания и нарушение уроди-

намики верхних мочевых путей. В комплексной терапии хронического простатита используется большое количество различных лекарственных препаратов. Для лечения и профилактики развития склеротических процессов в предстательной железе применяют пелоидтерапию, физиотерапию и протеолитические ферменты.

Открытие первого протеолитического фермента датируется 1886 г. В 1940 г. К. Меуер ввел термин «гиалуронидаза» для обозначения группы ферментов различного происхождения, способных расщеплять кислые мукополисахариды. Гиалуронидаза улучшает проницаемость тканей, их трофику, увеличивает биодоступность антибиотиков, повышает эластичность рубцово-измененных участков в предстательной железе, способствует рассасыванию гематом. Действие гиалуронидазы направлено на гидролиз матрикса соединительной ткани. Гиалуронидаза обладает антигенными свойствами, и при повторных введениях больших количеств возможно образование нейтрализующих антител. Гиалуронидаза имеет выраженную специфическую активность, обладает пролонгированным действием, термостабильностью. Ее можно назначать в острую и хроническую фазу воспаления.

В настоящее время фармацевтическая компания ООО «НПО Петровакс Фарм» выпускает комбинированный препарат Лонгидаза, который состоит из гиалуронидазы и высокомолекулярного азоксимера бромид. Азоксимера бромид (Полиоксидоний) – первый иммуномодулирующий препарат, созданный Р.В. Петровым и соавт. в 1997 г. в Институте иммунологии, обладает иммуностимулирующим, детоксикационным, антиоксидантным, мембраностабилизирующим эффектом.

Клинические исследования по применению препарата Лонгидаза у пациентов с хроническим простатитом, проведенные в ведущих клиниках города Москвы, показали его безопасность и эффективность. Рассмотрим некоторые из них более подробно.

Клиническая эффективность Лонгидазы

Под руководством профессора Д.Ю. Пушкаря проведено слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, клиническая фаза II [9]. В исследовании участвовали 56 пациентов в возрасте от 19 до 48 лет с хроническим бактериальным и абактериальным простатитом. Пациенты основной группы (n=28) помимо стандартной терапии получали Лонгидазу в дозе 3000 МЕ в виде внутримышечных инъекций в 2 мл 0,5%-ного раствора новокаина один раз в пять дней (курс 10 инъекций, длительность лечения 50 дней). Группа сравнения (n=28) получала стандартную терапию и плацебо. Для оценки результатов лечения использовались следующие критерии. Отличный результат – исчезновение всех симптомов заболевания (клинический индекс хронического простатита близок к 0 баллов) и нормализация объективных данных. Хороший результат лечения – выраженная регрессия симптоматики (клинический индекс хронического простатита незначительный – 0–10 баллов) и положительная динамика объективных данных. Удовлетворительный – незначительная регрессия симптоматики (клинический индекс хронического простатита умеренный – 11–25 баллов) и поло-



Таблица 1. Показатели эффективности применения препарата Лонгидаза у пациентов с хроническим простатитом

Показатель	Основная группа (n=28). Стандартная терапия + Лонгидаза внутримышечно	Группа сравнения (n=28). Стандартная терапия + плацебо
Клинический индекс хронического простатита до лечения/после лечения	33/8	31/17
Эффективность	82,1%	71,4%
Отсутствие эффекта	17,8%	28,5%
Отличный и хороший результат	57%	32%

Таблица 2. Показатели эффективности применения препарата Лонгидаза у пациентов с хроническим простатитом

Показатель	Основная группа (n=25). Стандартная терапия + Лонгидаза 3000 МЕ суппозитории		Группа сравнения (n=20). Стандартная терапия + плацебо (суппозитории)	
Клинический индекс хронического простатита	27±9	13±6	25±8	19±6
IgE (N<130)	199,5	147,9	157,5	128,3
Уровень хемилюминесценции (N 100–350)	304,3	347,5	381,1	294,2

жительная динамика объективных данных или отсутствие эффекта. В основной группе эффективность лечения в целом составила 82,1%, отсутствие эффекта зафиксировано у 17,8% больных, в группе сравнения аналогичные показатели составили соответственно 71,4 и 28,5%. При этом отличный и хороший результаты в случаях использования Лонгидазы были достигнуты в 57% наблюдений, а при стандартной терапии – в 32% (табл. 1).

Профессор В.П. Авдошин и соавт. в двух параллельных группах провели сравнительное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование по применению препарата Лонгидаза у пациентов с хроническим простатитом [10].

Основная группа (n=25) получила помимо стандартной терапии препарат Лонгидаза 3000 МЕ в виде ректальных свечей в количестве 20 на курс: сначала по одной свече через день – 10 свечей, потом по одной свече через два дня – еще 10 свечей. Курс лечения составил 49 дней. Контрольная группа (n=20) помимо стандартной терапии получала плацебо в виде ректальных

свечей 49 дней. Динамическое наблюдение проводилось в течение шести недель после прекращения лечения (табл. 2).

При анализе анкеты-опросника по системе суммарной оценки симптомов при хроническом простатите отмечалось достоверное уменьшение клинического индекса хронического простатита с 27±9 до 13±6 в основной группе в сравнении с уменьшением клинического индекса хронического простатита с 25±8 до 19±6 в группе сравнения.

В группе, получавшей антисклеротическую терапию, отмечалось уменьшение фиброза предстательной железы, обогащение сосудистого рисунка, повышение скорости потока крови в сосудах предстательной железы по данным доплерографического ультразвукового исследования (табл. 3).

В аналогичном исследовании с динамическим наблюдением пациентов в течение 12 месяцев участвовало 90 больных в возрасте от 18 до 50 лет с установленным диагнозом хронического простатита категории II (хронический бактериальный простатит), IIIA (хронический простатит/синдром хронической тазовой боли с признаками вос-

паления) по классификации, предложенной Национальным институтом здоровья США, – наличие воспалительных изменений в секрете предстательной железы [11]. Обследуемые случайным образом были разделены на четыре группы, сопоставимые по степени тяжести и прогнозу заболевания. Первую группу составил 21 (23,3%) пациент в возрасте от 20 до 50 лет, которым в состав комплексной терапии наряду с базисной медикаментозной терапией включалась магнитолазерная терапия и ферментная терапия в виде ректальных суппозиториях препарата Лонгидаза 3000 МЕ. Во вторую группу были включены 25 (27,8%) пациентов в возрасте от 18 до 49 лет, получавшие помимо базисной медикаментозной терапии ферментную терапию в виде ректальных суппозиториях препарата Лонгидаза 3000 МЕ. Схема введения: по одному суппозиторию ректально через день – 10 введений, далее по одному суппозиторию ректально через два дня – также 10 введений. Общий курс составил 20 суппозиториях Лонгидазы 3000 МЕ. Третью группу составили 24 (26,7%) пациента в возрасте от 19 до 50 лет, которым наряду с ба-

Таблица 3. Результаты доплерографического исследования у пациентов с хроническим простатитом

Показатель	Основная группа (n=25). Стандартная терапия + Лонгидаза 3000 МЕ суппозитории			Контрольная группа (n=20). Стандартная терапия + плацебо (суппозитории)		
	до лечения	после лечения	через 12 месяцев	до лечения	после лечения	через 12 месяцев
Сосудистая плотность, сосуд на см ²	0,92±0,03	1,49±0,04	1,41±0,04	0,85±0,04	0,88±0,03	0,87±0,03
Пиковая систолическая скорость, см/с	9,01±0,42	10,45±0,41	9,99±0,48	8,88±0,53	8,79±0,49	8,77±0,54
Средняя линейная скорость, см/с	5,87±0,41	7,21±0,43	7,11±0,40	5,83±0,51	5,79±0,49	5,74±0,50

зисной медикаментозной терапией проводилась магнитолазерная терапия. В четвертую группу вошли 20 (22%) пациентов в возрасте от 22 до 50 лет, которые получали только базисную терапию.

При сравнении групп пациентов, применявших препарат Лонгидаза, с группой пациентов, получавших магнитолазерную терапию, и группой контроля авторы сделали значимые выводы. При купировании обострения хронического простатита наивысшую эффективность достоверно продемонстрировала комбинация магнитолазерной и ферментной терапии Лонгидазой, это обусловлено противоотечными эффектами магнитолазерной терапии и антисклеротическими

эффектами ферментной терапии Лонгидазой. Включение в лечение хронического простатита магнитолазерной терапии и Лонгидазы позволяет достоверно снизить частоту рецидивов хронического простатита в течение года после окончания лечения: в два раза по сравнению с пациентами, получавшими комбинацию с магнитолазерной терапией, в 1,8 раза по сравнению с пациентами, получавшими комбинацию с Лонгидазой, в 2,8 раза по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию.

Заключение

Таким образом, отечественный препарат Лонгидаза является

эффективным и безопасным средством комплексной терапии бактериального и абактериального хронического простатита. Использование Лонгидазы на фоне стандартной терапии достоверно способствует исчезновению или уменьшению симптомов заболевания, регрессии воспалительно-пролиферативных изменений в предстательной железе и снижает частоту рецидивов. С учетом современного понимания патогенеза и патоморфологии хронического простатита целесообразно применять Лонгидазу не только в терапии этого заболевания, но и с целью профилактики склеротических изменений в предстательной железе. ■

Список литературы

1. Мазо Е.Б., Попов С.В. Хронический бактериальный простатит // Врачебное сословие. – 2004. – №1–2. – С. 18–28.
2. Krieger J.N., Lee S.W., Jeon J. et al. Epidemiology of prostatitis // Int. J. Antimicrob. Agent. – 2008. – Vol. 31. – Suppl. 1. – P. 85–90.
3. Engeler D., Baranowski A.P., Borovicka J. et al. Guidelines on chronic pelvic pain. European Associations of Urology, 2014 // www.uroweb.org/gls/pdf/26%20Chronic%20Pelvic%20Pain_LR.pdf.
4. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Сегал А.С. и др. Наше понимание хронического простатита // Фарматека. – 2002. – №10. – С. 69–75.
5. Ткачук В.Н. Хронический простатит. – М.: Медицина для всех, 2006.
6. Nickel J.C., Alexander R.B., Anderson R. et al. Category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: insights from the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Collaborative Research Network studies // Curr. Urol. Rep. – 2008. – Vol. 9. – №4. – P. 320–327.
7. Дорофеев С.Д., Кудрявцев Ю.В., Кудрявцева Л.В. Иммуногистохимические аспекты хронического абактериального простатита // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – Вып. 2. Урология и нефрология. – №1. – С. 26–38.
8. Кудрявцев Ю.В., Чумаков А.М. Морфологические изменения в предстательной железе при хроническом простатите // Материалы конференции «Современные аспекты диагностики и лечения хронического простатита». – Курск, 2000. – С. 81–82.
9. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Сегал А.С. Лонгидаза в лечении хронического простатита // Урология. – 2006. – №6. – С. 26–28.
10. Авдошин В.П., Андрухин М.И., Михайликов Т.Г. Опыт применения ферментной терапии в комплексном лечении хронического простатита // Consilium medicum. – 2008. – №4. – С. 114–117.
11. Авдошин В.П. Ферментная и магнитолазерная терапия в комплексном лечении больных хроническим бактериальным простатитом // Урология. – 2008. – №6. – С. 55–61.

Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия», №32, 2014 г., стр. 10–14.

Проблема генезиса первичной дисменореи у девочек с сопутствующей экстрагенитальной патологией (литературный обзор)



Л.В. Адамян – д.м.н., профессор, академик РАН, Е.Е. Петрайкина – д.м.н., профессор, Е.В. Сибирская – д.м.н., профессор, Н.О. Тарбая
ФГБОУ ВО МГМУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, г. Москва

Рассмотрены причины первичной дисменореи у девочек, комплекс диагностических мероприятий при дисменорее, подходы к лечению.

Ключевые слова: абдоминальная боль, боли в животе, гинекология, дисменорея, коллоквиум, менструация, экстрагенитальная патология, терапия.

L.V. Adamyan, E.E. Petryaikina, E.V. Sibirskaia, N.O. Tarbaya

Literature review of the problem of primary dysmenorrhea genesis in girls with concomitant extragenital pathology

The reasons of primary dysmenorrhea in girls were considered, as well as complex of diagnostic measures in dysmenorrhea, and approaches to treatment.

Keywords: abdominal pain, gynecology, dysmenorrhea, menstruation, extragenital diseases, therapy.

Общеизвестно, что в пубертатном периоде происходит формирование репродуктивного потенциала женщины, снижение которого в значительной степени обусловлено нарушениями менструальной функции (НМФ) у девочек-подростков. По данным современных исследователей, например, В.Ф. Кокониной [1] и С.В. Левенец [2], частота НМФ среди подростков постоянно увеличивается.

Сущность и содержание первичной дисменореи у девочек с сопутствующей экстрагенитальной патологией

В работах Д.Ю. Айрапетова отмечается, что в целостном организме все органы и системы в той или иной степени связаны между собой. По мнению многих исследователей, состояние функции женской репродуктивной системы в любом возрасте зависит от наличия экс-

трагенитальных заболеваний [3].

И.И. Дедов констатирует, что в подростковом возрасте практически при любой тяжелой экстрагенитальной патологии возникают НМФ [4, 5].

Самым распространенным вариантом НМФ у подростков является дисменорея. В Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра в структуре дисменореи выделены как самостоятельные нозологические единицы: первичная дисменорея, то есть систематические задержки менструаций на 1–5 месяцев с первого года после менархе, и вторичная дисменорея – появление задержек менструаций после периода ритмичных менструаций в течение года и более.

Общепризнанным по указанию Н.Н. Антипиной является тот факт, что хронические экстрагенитальные заболевания, особенно различные эндокринопатии, нейроинфекции, хронические инфек-

ционно-токсические болезни, зачастую вызывают метаболические и гормональные сдвиги в организме, которые могут играть роль ведущего звена в патогенезе дисменореи в подростковом возрасте [6].

Патогенетические механизмы НМФ при их сочетании с различными экстрагенитальными заболеваниями могут отличаться. Так, например, С.А. Левенец были выявлены значительные различия гормональной обеспеченности организма между больными с гипоменструальным синдромом на фоне заболеваний пищеварительной системы и центральной нервной системы [7].

Дисменорея – медико-социальная проблема, которая нередко приводит к нетрудоспособности женщин, обуславливая экономические потери, а у девочек и подростков является наиболее частой причиной неудовлетворительной посещаемости в учебных заведениях.

Важным медицинским аспектом дисменореи является то, что вследствие присутствия хронического болевого синдрома формируются аномалии личности – от легких невротических состояний вплоть до тяжелых психоподобных синдромов. Социальный характер проблемы дисменореи обусловлен ее широким распространением и нередким снижением трудоспособности. По данным E. Delioroglou, в США по причине дисменореи наблюдается 600 млн. часов пропусков занятий или работы, что приводит к потере 2 млрд. долларов США ежегодно [8].

Частота дисменореи (N94.4–N94.6 код по МКБ-10) среди различных возрастных категорий менструирующих женщин составляет от 8% до 92% и наблюдается в возрасте 13–44 лет.

L. Keder, M. Olsen дисменореей называют циклическую боль различной интенсивности, возникающую в дни (или за день до) менструации и сопровождающуюся комплексом вегетососудистых и психоэмоциональных расстройств: тошнотой, рвотой, общей слабостью, головной болью, раздражительностью, головокружением, обморочным состоянием, отсутствием аппетита, дискомфортом и вздутием живота, диареей, гипертермией и др. [9].

Частота дисменореи по данным В.Н. Серова, Е.А. Уваровой, И.Г. Гайновой варьируется от 10% до 80%, что обусловлено различным подходом к статистической регистрации ее случаев. Зачастую факт дисменореи регистрируют при констатации снижения трудоспособности и/или при необходимости проведения медикаментозной коррекции без учета легких форм заболевания [10].

L.A. Plante [11] указывает, что первичная дисменорея представляет собой циклически повторяющийся болевой синдром, обусловленный набором поведенческих, обменных и нейровегетативных нарушений, которые сопровождаются менструальное отторжение эндометрия.

В литературе встречаются и другие определения указанного патологического состояния:

- J. Oats, S. Abraha называют его циклическим болевым синдромом, менструальной болезнью [12];
- S.A. Hans классифицирует его как менструальный дискомфорт [13];
- S.G. Somkuti считает его спазмической дисменореей [14];
- в классификации G.M. Lentz выступает как депрессивно-болевой синдром [15] и др.

В Международной классификации болезней (МКБ 9–10 пересмотр) болезненные менструации закодированы термином «дисменорея», что с греческого может быть дословно переведено как порочное или затрудненное (dys-) месячное (menos-) истечение (rhoe-).

Авторы Э. Делигеороглу, Д.И. Арвантинос обращают внимание на тот факт, что вследствие развития дисменореи у девушек может развиться как потеря трудоспособности, так и изменение психосоматического статуса.

Анализ работ Г.Ф. Кутушевой [16] позволяет констатировать, что первичная дисменорея развивается во время возрастной морфофункциональной перестройки репродуктивной системы, в период становления менструальной функции у девочек, и относится к числу самостоятельных нозологических форм (N94.4 по МКБ-10). Связано это с тем, что первичная дисменорея не связана с органическими заболеваниями половых органов (специфические гинекологические воспалительные заболевания, эндометриоз, опухоли яичников и матки и др.).

Е.А. Межевитинова указывает на то, что первичная дисменорея развивается вследствие влияния на развивающийся организм девочек различных факторов этиологического характера. К ним относятся острые и хронические инфекционные заболевания ранних возрастов (детского и подросткового, если речь идет о взрослых пациентках), осложнения перинатального пе-

риода, хроническая соматическая патология, сбои в процессе обмена веществ, нарушения психогенного характера и др. [17].

К другим факторам риска развития дисменореи относят:

- ранний возраст менархе;
- длительные менструации;
- курение (активное, пассивное);
- семейный анамнез;
- гиподинамию;
- частые стрессовые ситуации в семье;
- частые изменения в жизни;
- низкий социально-экономический статус.

В настоящее время согласно МКБ-10 различают первичную (N94.4), вторичную (N94.5) и не уточненную (N94.6) дисменорею.

Ряд авторов выделяют следующие формы дисменореи:

1. *Первичная дисменорея* – это циклический патологический процесс, возникающий с момента менархе или через 1,5–2 года после установления овуляторных циклов. Чаще носит функциональный характер, не связана с патологическими изменениями внутренних половых органов.

2. *Вторичная дисменорея* имеет органический характер, обусловлена гинекологическими заболеваниями: наружным и внутренним генитальным эндометриозом, пороками развития матки и влагалища, воспалительными заболеваниями и опухолями матки и ее придатков, спаечным процессом в малом тазу, варикозным расширением вен таза. Наблюдается чаще после 30 лет. По своему течению дисменорея может быть компенсированная, при которой выраженность патологических симптомов на протяжении времени не изменяется, и декомпенсированная, когда наблюдается нарастание интенсивности болевого синдрома во время менструаций с течением времени.

Большинство авторов, такие как Л.И. Трубникова, В.Д. Таджиева, подразделяют дисменорею на первичную (функциональную) и вторичную (приобретенную, органическую). Обязательным атрибу-

том функциональной дисменореей является отсутствие органической патологии со стороны половых органов [18].

Л.Р. Аветисова указывает на то, что вторичная дисменорея может быть обусловлена рядом причин. Это наружный и внутренний эндометриоз тела матки (аденомиоз), пороки развития матки и влагалища, воспалительные заболевания придатков и самой матки, миома матки, опухоли матки и ее придатков, спаечный процесс в малом тазу и др. [19].

Большинство современных исследователей, например, У.К. Мамедова, отводит главное значение в генезе формирования дисменореей простагландиновому фактору – врожденному или приобретенному нарушению синтеза и обмена эйкозаноидов [20].

R. Saxena констатирует, что из числа эйкозаноидов, называемых тканевыми гормонами, лучше всего в настоящее время изучены три группы веществ: тромбоксаны и простагландины (ПГ), лейкотриены, простагланцины [21].

Первичная дисменорея – диагноз исключения. В первую очередь следует исключить наиболее распространенные гинекологические заболевания, которые могут приводить к развитию дисменореей: наружный эндометриоз, аденомиоз, воспалительные заболевания органов малого таза, миома матки, пороки развития половых органов, заболевания эндометрия и др. [22].

Лечение женщин с вторичной

дисменореей осуществляют в зависимости от основного заболевания, обуславливающего ее развитие.

Для первичной дисменореей характерно начало в подростковом возрасте, как правило, спустя 1–3 года после первой менструации – в период, когда происходит увеличение числа овуляторных циклов, что подтверждает значимую роль овуляции в генезе дисменореей.

Этиопатогенез первичной дисменореей окончательно не прояснен. D. Shoupe отмечает, что существует множество теорий происхождения этого заболевания, однако ни одна из них не способна полностью объяснить все многообразие его проявлений и особенностей [23].

Около 45% пациенток имеют указания в анамнезе на дисменорею у родственниц.

Одной из наиболее популярных, по мнению В.Н. Прилепской, Е.А. Межевитиновой, является простагландиновая теория развития дисменореей, которая основана на патологическом накоплении в эндометрии накануне и во время менструаций продуктов деградации арахидоновой кислоты, в частности простагландинов F_{2a} и E_2 . Подтверждением этой теории служат данные о том, что у пациенток с дисменореей уровень простагландинов в эндометрии статистически значимо выше, чем у здоровых женщин.

Простагландины обладают широким спектром действия: влияют на сократительную способность гладкой мускулатуры, на просвет

сосудов; участвуют в передаче импульсов в нейроэндокринной системе. Л.В. Гутикова, В.Б. Белуга, А.Л. Гурин, Т.Ю. Егорова отмечают, что с высоким уровнем простагландинов могут быть связаны головные боли, усиление моторики желудочно-кишечного тракта (в виде тошноты, рвоты, диареи), сонливость, гипертермия, акроцианоз и другие вегетативные реакции [24].

Безусловно, важное влияние на развитие дисменореей оказывает гормональный статус. Уровень сократительной способности матки также зависит от гормональных колебаний. Миометрий характеризуется различной электрической активностью и возможностью сокращения в соответствии с уровнями переменных гормональных влияний. Циклооксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты в простагландины контролируется в том числе половыми гормонами, в частности последовательным влиянием эстрогена в первой фазе менструального цикла и прогестерона – во второй. По мнению многих исследователей, например, R.A. Lobo, D.M. Gershenson, наличие овуляции является одним из главных факторов, инициирующих клинику дисменореей [25].

В этом аспекте, как указывают H. Bickerstaff, L.C. Kenny, неслучайно, что при ановуляторных циклах женщины редко страдают дисменореей [26].

Патогенез дисменореей, по мнению В.А. Иванова, В.В. Аксенова,

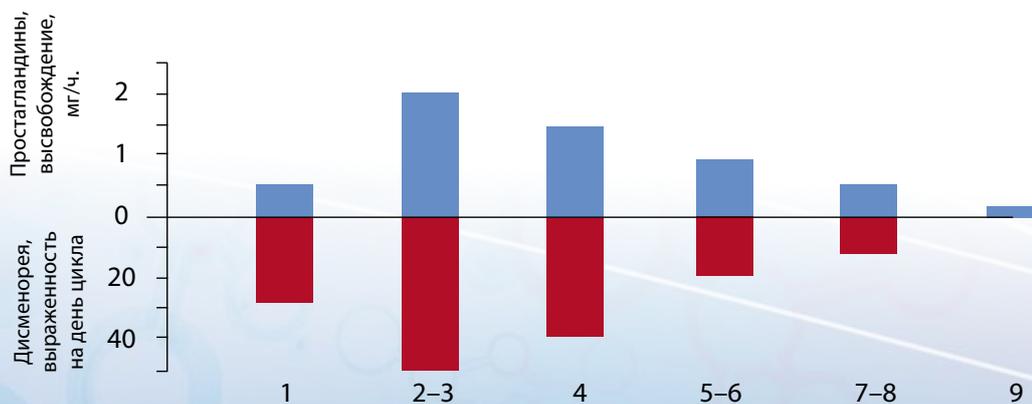


Рисунок. Выраженность дисменореей на день менструального цикла в зависимости от концентрации простагландина F_{2a} [29]

Н.М. Агаркова, обуславливается дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, а также корково-подкорковых взаимоотношений, которая приводит к нарушению баланса эстрогенов, прогестерона, простагландинов, нейротрансмиттеров [27].

Генезис и факторы риска развития первичной дисменореи у девочек с сопутствующей экстрагенитальной патологией

Н.А. Удовикова [28] обследовала 137 девочек-подростков в возрасте 13–17 лет с дисменореей без тяжелой экстрагенитальной патологии, требующей, на момент осмотра, лечения у специалистов соответствующего профиля. Все больные осмотрены педиатром, невропатологом, эндокринологом, оториноларингологом. По результатам исследования было установлено, что только 10,1% обследованных не имели сопутствующей экстрагенитальной

патологии. Наиболее часто диагностировалась психоневрологическая патология (84,3%). В структуре неврологических заболеваний первое место занимала церебральная ангиодистония (48,7%), примерно с такой же частотой выявлялась вегетативная дисфункция (41,0%), в два раза реже наблюдалась внутричерепная гипертензия (23,1%) и еще реже (7,7%) – цефалгия напряжения. При этом указанные заболевания у пациенток с дисменореей диагностировались достоверно чаще, чем в популяции.

Второе место в структуре сопутствующей патологии занимали заболевания внутренних органов (76,7%), среди которых у трети (34,2%) диагностировалась патология пищеварительной системы в стадии стойкой ремиссии, наиболее часто – функциональные расстройства желчного пузыря. Довольно часто, но практически с такой же частотой, как и в популяции, обнаруживались признаки недифференцированной дисплазии

соединительной ткани (23,8%), в том числе и диспластическая кардиопатия.

Рассмотрим патогенез дисменореи. В основе патогенеза первичной дисменореи находится относительная гиперэстрогения. На фоне ановуляторных циклов и отсутствия выработки прогестерона желтым телом во вторую фазу менструального цикла наблюдается относительно высокий уровень эстрогенов и происходит стимуляция фермента циклооксигеназы, отвечающего за синтез простагландинов.

При менструации эндометриальные клетки теряют свою целостность и простагландины F_{2a} и E_2 выходят в межклеточное пространство. Обладая утеротоническим действием, простагландины вызывают сокращения миометрия вплоть до спастических сокращений. В этих условиях происходит спазм сосудов и ишемия эндометрия и миометрия, перенасыщение миофибрилл и мышечных клеток эндотелия биологически активны-

Таблица 1. Степень тяжести дисменореи

Степень тяжести дисменореи	Работоспособность	Системные симптомы	Эффективность и необходимость анальгетиков
Легкая	Нарушается редко	Отсутствуют	Редко необходимы, эффективны
Средняя	Нарушается часто	Единичные (головная боль, недомогание)	Необходимы постоянно, эффективны
Тяжелая	Резко снижена или исключена	Гипертермия, тошнота, рвота, диарея, головная боль	Неэффективны

Таблица 2. Определение вегетативного статуса при дисменорее

Проявление	Вегетативный статус		
	симпатический	парасимпатический	смешанный
Головная боль	++	+	+
Чувство жара	+	-	-
Повышенная зябкость	-	+	
Тошнота	+	+	+
Рвота	+	+++	-
Температура тела	↓	↔	↑
Головокружение, обмороки	-	+	+
Понос	-	+	-
Одышка, приступы удушья, аэрофобия	-	-	+
Тахикардия	+	-	+
Брадикардия	-	+	-

ми веществами, накопление ионов K^+ и Ca^{2+} . Раздражение нервных окончаний вызывает боль.

Кроме того, простагландины действуют не только локально, но и системно, вызывая ишемию в других органах и тканях, с чем связаны такие симптомы дисменореи, как головная боль, тошнота, рвота, диа-

рея, тахикардия. На рисунке приведена демонстрация связи выраженности болевого синдрома с уровнем высвобождаемых простагландинов.

Нередко дисменорею рассматривают среди многих проявлений дисплазии соединительной ткани, в основе которых чаще всего лежит врожденный или приобретенный

длительный дефицит внутриклеточного магния.

Исследование Е.В. Уваровой [30] установило, что у девочек 13–18 лет с дисменореей в 69,2% случаев наблюдаются уровни внутриклеточного магния в сыворотке крови ниже нормативных значений ($0,73 \pm 0,8$ ммоль/л).

Таблица 3. Дифференциальная диагностика первичной и вторичной дисменореи [32]

Нозология	Клиника	Влагалищное исследование	УЗИ	МРТ
Первичная дисменорея	Болезненные менструации. Иногда вздутие кишечника, отеки, изменение настроения и т.п. перед менструациями	При вагинальном исследовании патология не выявляется	В норме	Норма
Эндометриоз	Болезненные менструации, боли появляются через несколько лет от возраста менархе	Ретропозиция матки, ограничение ее подвижности, чувствительность при движении за шейку матки, увеличение матки перед менструациями, асимметрия матки	УЗИ признаки эндометриоза	Эндометриоз
Миома матки	Схваткообразные боли внизу живота во время менструации, постоянные боли внизу живота	Матка увеличена, бугристая, либо пальпируются узлы миомы матки	Миома матки	Миома матки
Хронический сальпингоофорит	Постоянные боли внизу живота: в анамнезе указание на острое воспаление придатков матки	В области придатков матки пальпируется образование без четких контуров (гидросальпинкс). «тяжистость» и болезненность в области придатков матки	Гидросальпинкс или признаки воспаления придатков матки	Гиросальпинкс
Пороки развития матки	Болезненные менструации	Неоднородная матка, седловидная матка, две матки	Порок развития матки (седловидная, двурогая матка, рудоментарный рог)	Порок развития матки
Внутриматочная спираль (ВМС)	Болезненные и обильные менструации, в анамнезе введение ВМС	Усики ВМС	ВМС в полости матки	ВМС в полости матки
Внутриматочные синехии	Болезненные менструации, постоянные боли внизу живота, уменьшение количества теряемой во время менструации крови и продолжительности	Без патологии	Синехии в полости матки	Синехии в полости матки

Клиника дисменореи связана с циклически появляющимися во время менструации болями внизу живота, наличием вегетативных (вздутие живота, тенезмы, тошнота, гипертермия, потливость), вегетососудистых (тахибрадикардия, обмороки, головная боль, отеки), эмоционально-психических (депрессия, бессонница, анорексия, булимия, раздражительность), обменно-эндокринных нарушений (рвота, зуд, боли в суставах, полиурия) и симптомов воспалительного ответа (гипертермия, лейкоцитоз). В табл. 1 приведена степень тяжести дисменореи в зависимости от степени выраженности симптомов.

Комплекс диагностических мероприятий при дисменорее направлен на поиск органических причин боли внизу живота, не связанных с менструацией, и включает [31]:

- анамнез: характер менструального цикла, возраст появления дисменореи, интенсив-

ность, продолжительность и динамику болевых ощущений во время менструации;

- наличие и паритет факторов, которые предшествовали возникновению дисменореи; сопутствующие вегетативно-эмоциональные симптомы, исходный вегетативный статус;
- диагностическую пробу с НПВС, ингибирующих простагландинсинтезу и тем самым уровень простагландинов (нимесулид, диклофенак калия);
- оценку психического и эмоционального состояния (специальные тесты-вопросники);
- специальное гинекологическое исследование, микроскопию мазка на флору, вагиноскопию – по показаниям;
- ультразвуковое исследование;
- гормональное исследование пептидных и стероидных гормонов;

■ электроэнцефалографию и реоэнцефалографию, эхо- и электрокардиографию;

- при необходимости – лапароскопию и гистероскопию;
- по показаниям: консультации терапевта, эндокринолога, невропатолога, психолога.

Для установления вегетативного статуса при дисменорее проводится оценка ряда симптомов и степени их выраженности (табл. 2).

Необходимо проводить дифференциальную диагностику между первичной и вторичной дисменореей (табл. 3), так как от правильного установления причины дисменореи напрямую зависит эффективность ее лечения.

Лечение направлено на устранение болевого синдрома, нормализацию психоэмоционального статуса пациентки, состояния вегетативной нервной системы, менструального цикла, лечение органических причин дисменореи. ■

Список литературы

1. Коколина В.Ф. Репродуктивное здоровье девочек и девушек в современных условиях // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2014. – №1. – С. 6–11.
2. Левенец С.В. Актуальные вопросы биологии и медицины / Сборник научных работ по материалам I Республиканской научной конференции. – Луганск, 2015. – 94 с.
3. Айрапетов Д.Ю., Ордянец И.М. Иммуногенетические причины ранних репродуктивных потерь // Вестник МГУ. – 2013. – №1–2. – С. 95–98.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: многообразие клинических форм. – М.: Медицинское информационное агентство, 2016. – 224 с.
5. Дедов И.И., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. Эндокринная хирургия. – М.: Литтерра, 2014. – 344 с.
6. Антипина Н.Н. Состояние репродуктивной системы у девочек и женщин с нарушением менструальной функции (МФ) на фоне хронического тонзиллита (ХТ). Дис. ... д.м.н. – М., 2015. – 210 с.
7. Левенец С.А., Верхошанова О.Г., Кашкалда Д.А. Гормонально-метаболический статус при пубертатных рецидивирующих маточных кровотечениях // Український журнал дитячої ендокринології. – 2015. – №3–4. – С. 31–35.
8. Smith Roger P. Netter's Obstetrics and Gynecology. Elsevier. – 2018. – 617 p.
9. Keder L., Olsen M. Gynecologic Care. Cambridge University Press. – 2018. – 479 p.
10. Унанян А.Л., Аракелов С.Э., Полонская Л.С., Гуриев Т.Д., Бабуринов Д.В., Коссович Ю.М. Дисменорея: практические аспекты патогенеза, клиники и терапии // Гинекология. – 2014. – №1 (89). – С. 13–17.
11. Plante L.A. Expecting Trouble Early Warnings and Rapid Responses in Maternal Medical Care. CRC Press. – 2018. – 176 p.
12. Oats J., Abraha S. Llewellyn-Jones Fundamentals of Obstetrics and Gynaecology. Elsevier. – 2017. – 375 p.
13. Hans S.A. Self Assessment & Review Gynecology. Jaypee Brothers Medical Publishers. – 2016. – 443 p.
14. Somkuti S.G. Obstetrics and Gynecology Board Review Pearls of Wisdom. McGraw-Hill Education / Medical. – 2014. – 672 p.
15. Lentz G.M., Lobo R.A., Gershenson D.M., Katz V.L. Comprehensive Gynecology. Mosby. – 2012. – 869 p.
16. Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А. Опухоли яичника: клиника, диагностика и лечение. – СПб: Н-Л, 2012. – 90 с.
17. Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Хлебкова Ю.С. Предраковые поражения шейки матки тактика ведения // МС. – 2016. – №12. – С. 112–118.
18. Трубникова Л.И., Таджиева В.Д. Практические навыки по акушерству и гинекологии. – Ульяновск: УлГУ, 2016. – 196 с.
19. Садуакасова Ш.М., Жатканбаева Г.Ж., Несипбаева Г.М. Эффективность лечения дисменореи у девочек-подростков // Вестник КазНМУ. – 2014. – №4. – С. 29–31.
20. Мамедова У.К. Распространенность и структура гинекологических заболеваний у детей и подростков Республики Дагестан. Дисс. ... к.псих.н. – М., 2011. – 125 с.

Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», №3, 2019 г., стр. 60–64.

Современные возможности медикаментозного лечения гиперактивного мочевого пузыря у женщин



И.А. Аполихина^{1,2} – д.м.н., А.С. Чочуева¹, А.С. Саидова¹ – к.м.н., Е.А. Горбунова¹

¹ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, г. Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) – тяжелое расстройство мочеиспускания, которым страдают не менее 17% населения старше 40 лет, из них 56% женщин и 44% мужчин. М-холиноблокаторы являются первой линией препаратов, основным методом лечения ГМП. Однако побочные эффекты, наряду с недостаточной эффективностью, вынуждают женщин отказываться от приема данных препаратов. Известно, что активация бета-3-адренорецепторов способствует снижению тонуса детрузора – мышцы мочевого пузыря. Это привело к разработке мирабегрона (Mirabegron, Бетмига, Astellas Pharma Europe, Нидерланды) – первого препарата новой фармакологической группы (бета-3-адреномиметики) для лечения ГМП. Являясь селективным бета-3-адреномиметиком, мирабегрон не оказывает таких побочных эффектов, как сухость во рту, повышение внутриглазного давления и запоры. В результате многочисленных клинических исследований было отмечено снижение эпизодов недержания мочи и частого мочеиспускания в группах мирабегрона по сравнению с группой плацебо.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, адренорецепторы, мускариновые рецепторы, М-холиноблокаторы, бета-3-адреномиметик, мирабегрон, urgency.

I.A. Apolikhina^{1,2} – MD, A.S. Chochueva¹, A.S. Saidova¹ – PhD in Medicine, E.A. Gorbunova¹

¹ Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Modern possibilities of medical treatment of overactive bladder in women

Overactive bladder (OAB) is a serious urination disorder which affects at least 17% of the population above 40 years old, of which 56% are women and 44% are men. M-cholinoblockers are the first line therapy and the main treatment for OAB. However, their side effects, along with low efficacy, force women to stop taking the drugs. Activation of beta-3-adrenergic receptors is known to reduce the tone of detrusor muscle in the bladder. This resulted in the invention of mirabegron (Mirabegron, Betmiga, Astellas Pharma Europe, Netherlands), the first drug of a new pharmacologic group (beta-3-adrenergic agonists) for the treatment of OAB. A selective beta-3-agonist, mirabegron has no side effects such as dry mouth, increased intraocular pressure or constipation. Numerous clinical studies demonstrated a reduction in the number of episodes of urinary incontinence and frequent urination in the mirabegron group compared to the placebo group.

Keywords: overactive bladder, adrenergic receptors, muscarinic receptors, M-cholinoblockers, beta-3-agonists, mirabegron, urgency.

Введение

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) – клинический синдром с симптомами учащенного (чаще ночью) и ургентного мочеиспускания, с ургентным недержанием мочи или без него [1, 2], возникающий независимо от пола, возраста, характера трудовой деятельности и образа жизни [3]. В соответствии с рекомендациями Комитета по стандартизации терминологии Международного общества по удержанию мочи (ICS) диагноз ГМП устанавливается при доказанном отсутствии инфекции и/или других явных патологических состояний, вызывающих перечисленные выше симптомы (опухоль, камень мочевого пузыря и др.) [4].

Обязательным и ведущим симптомом ГМП является ургентность, т.е. внезапное и непреодолимое желание помочиться, которое невозможно отсрочить. Установлено, что лишь каждый третий пациент с ГМП имеет ургентное недержание мочи, поэтому ургентное недержание мочи не является обязательным условием для по-

становки диагноза ГМП, так как примерно у половины пациентов отмечаются только «сенсорные» симптомы: частые дневные и ночные мочеиспускания, urgentные позывы. Этот вариант симптомокомплекса получил название «сухого» гиперактивного мочевого пузыря. В случае присоединения urgentного недержания мочи принято говорить о «мокром» гиперактивном мочевом пузыре [1].

Актуальность проблемы диагностики и лечения ГМП подтверждена многими эпидемиологическими исследованиями. По данным ICS, этим заболеванием страдают 50–100 млн. человек в мире. В США диагноз ГМП опережает по частоте сахарный диабет, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, находясь в числе 10 самых распространенных заболеваний. Установлено, что 17% взрослого населения 6 стран Европы имеют симптомы ГМП [5]. Полагают, что императивное мочеиспускание наблюдают у 16–19% взрослого населения России [3]. В общей популяции ГМП чаще имеет место у женщин, чем у мужчин. Эта закономерность сохраняется у женщин в возрасте до 60 лет. У женщин старше 60 лет отмечается снижение частоты заболеваемости ГМП, а у мужчин определяется тенденция к постоянному росту заболеваемости.

ГМП – скрытая проблема, поскольку лишь 1,5–2% пациентов обращаются за помощью. Большинство пациентов пытаются самостоятельно справиться с неприятными симптомами, не обращаясь к врачу из-за ложного стыда, считая этот симптомокомплекс естественным признаком старения, не зная, что существует эффективное лечение. Врачи, в свою очередь, не всегда назначают пациентам с ГМП адекватную терапию из-за недостаточных знаний в диагностике и лечении этого страдания.

Как происходит процесс мочеиспускания? Нижние отделы мочевых путей, иннервируются вегетативной нервной системой, состоящей из симпатических и

парасимпатических отделов. Фаза наполнения в цикле мочеиспускания в мочевом пузыре регулируется прежде всего симпатической нервной системой, которая представлена адренорецепторами альфа и бета. Альфа-адренорецепторы (в основном подтипы A1A и A1D) преимущественно находятся в проксимальной части уретры, шейке и основании мочевого пузыря. При блокаде этих рецепторов происходит расслабление шейки мочевого пузыря и увеличение его накопительной функции [6, 7]. Бета-адренорецепторы мочевого пузыря человека представлены рецепторами первого, второго и третьего типов. В работах последних лет наибольшее внимание уделяется бета-3-адренорецепторам, которые обнаружены в дне и теле мочевого пузыря [8], они составляют не менее 95% от всех рецепторов в мочевом пузыре [9, 10]. Норадреналин связывается с данными рецепторами в детрузоре, способствуя его расслаблению [11]. Напротив, опорожнение мочевого пузыря стимулируется высвобождением ацетилхолина в парасимпатических нервных окончаниях. При накоплении в мочевом пузыре около 200 мл мочи происходит передача импульсов в спинной, а затем головной мозг, где формируется решение совершить акт мочеиспускания. При положительном решении парасимпатические нервы высвобождают ацетилхолин, который связывается с мускариновыми рецепторами детрузора, приводят к его сокращению и мочеиспусканию. В настоящее время известно пять молекулярных подтипов мускариновых М-холинорецепторов (в основном подтипы M2 и M3). M2-рецепторы подавляют симпатическую стимуляцию и способствуют релаксации детрузора, M3-рецепторы стимулируют сократительную деятельность детрузора.

Этиология

Основная причина развития ГМП – это нарушение баланса нервных сигналов, поступающих

из центральной нервной системы и периферических нервных центров к мочевому пузырю и обратно. Передача импульсов в спинной, а затем головной мозг происходит уже при частичном или неполном накоплении мочевого пузыря. В результате уменьшается функциональная емкость мочевого пузыря и появляются urgentные позывы на мочеиспускание.

На современном этапе существуют три основные этиопатогенетические концепции возникновения ГМП. Согласно миогенной концепции для развития ГМП необходимы структурные изменения гладкой мускулатуры мочевого пузыря, что, в свою очередь, приводит к появлению непроизвольных сокращений детрузора. В результате любое локальное сокращение участка детрузора распространяется по всей стенке мочевого пузыря.

Нейрогенная концепция предполагает повреждение центральных ингибиторных центров или сенсбилизацию периферических афферентных нервных окончаний мочевого пузыря, что, в свою очередь, растормаживает мочеиспускательный рефлекс. Дегенерация нервных клеток является одним из механизмов развития ГМП, подтверждением этому служат научные данные последних лет, указывающие на взаимосвязь симптомов ГМП с содержанием фактора роста нервов в моче (м-ФРН), а также изменения содержания м-ФРН после лечения М-холиноблокаторами и ботулиническим токсином типа А [12, 13].

Концепция автономного мочевого пузыря предполагает модульное строение детрузора, где каждый модуль – это участок, иннервируемый собственным интрамуральным ганглием мочевого пузыря, который образует миовезикальное сплетение. Деятельность миовезикального сплетения синхронизирована. Дисбаланс импульсов происходит либо путем усиления входящего сигнала, либо неспособностью подавить эти сигналы, что проявляется уве-

личением автономной активности и возникновением гиперактивности детрузора.

Большинство пациентов пытаются самостоятельно справиться с неприятными симптомами, не обращаясь к врачу из-за ложного стыда, считая этот симптомокомплекс естественным признаком старения, не зная, что существует эффективное лечение

У большинства пациенток установить точную причину развития ГМП не представляется возможным (идиопатическая форма). Если причиной непровольных сокращений детрузора является какое-либо неврологическое заболевание (инсульт, деменция, рассеянный склероз, травмы позвоночника), то используют термин «нейрогенная гиперактивность мочевого пузыря».

Высокая частота распространенности расстройств мочеиспускания у женщин инициировала появление большого количества научных исследований и публикаций, связанных с этой проблемой. Более высокая предрасположенность женщин к развитию ГМП объясняется нарушением механизма серотониновой передачи в период гормональной перестройки. Женщины изначально имеют более низкий уровень серотонина в ЦНС, чем мужчины, поэтому изначально предрасположены к развитию ГМП [14].

Рецептор серотонина 1A (5HT_{1A}) является наиболее экспрессируемым рецептором серотонина в мозге [15]. Изменение активности этих рецепторов проявляется в изменении поведения в сторону повышенной возбудимости. Рецептор серотонина 2A (5HT_{2A}) широко распространен в организме в периферических тканях. Переносчик серотонина (5HTT) участвует в регуляции серотонергической системы и ее рецепторов через регуляцию внеклеточной концентрации серотонина [16].

Таким образом, различные патологические изменения, возника-

ющие как в мочевом пузыре, так и в периферической и центральной нервной системе, могут приводить к развитию симптомов гиперактивного мочевого пузыря, которые включают [17, 18]: 1) императивные (ургентные) позывы на мочеиспускание (ощущение неотвратимости мочеиспускания); 2) поллакиурию (частые позывы на мочеиспускание, >8 раз в сутки); 3) ноктурию (частые мочеиспускания в ночное время, более одного эпизода мочеиспускания в ночное время); 4) императивное недержание мочи (неудержание мочи при ургентном позыве). В тяжелых случаях заболевание может приводить к развитию неврозов, депрессий, нарушений сна, сексуальных расстройств.

Лечение

На сегодняшний день существуют три основных направления в лечении ГМП: фармакотерапия, поведенческая терапия, физиотерапия и крайне редко оперативное лечение. Преимущества фармакотерапии заключаются в том, что она доступна, дает быстрый эффект, экономит время врача. Для пациентов медикаментозная терапия привлекательна тем, что не требует от них значительных усилий. Ее целью является устранение ведущих симптомов, что непосредственно связано с улучшением функции детрузора: снижением его активности, увеличением функциональной емкости.

Препараты для фармакологической коррекции ГМП должны отвечать следующим требованиям: быть селективными в отношении рецепторов мочевого пузыря, хорошо переноситься, чтобы обеспечить возможность длительной терапии, эффективно воздействовать на основные симптомы ГМП, в том числе на недержание мочи. Идеальный препарат для лечения ГМП, обеспечивая оптимальный баланс между эффективным облегчением симптомов и минимальными нежелательными явлениями, позволяет добиться приверженности лечению и продлить терапию.

М-холиноблокаторы. В настоящее время в России используются

следующие М-холиноблокаторы: солифенацин, оксибутинин, тропия хлорид, толтеродин. Блокада М-холинорецепторов сопровождается реакцией детрузора, которая выражается в его расслаблении в фазу наполнения, увеличении резервуарной функции мочевого пузыря. Вследствие этого достигаются существенные позитивные изменения функционального состояния нижнего отдела мочевого тракта, что выражается в исчезновении поллакиурии и нормализации суточного профиля мочеиспускания. Антимускариновые препараты назначают в среднетерапевтических дозах курсами 3 и более месяцев в зависимости от степени тяжести заболевания. Мускариновые рецепторы играют ведущую роль в процессе нормального акта мочеиспускания и при патологически измененном мочевом пузыре [19]. В уротелии мочевого пузыря число мускариновых рецепторов в 2 раза больше по сравнению с гладкими мышцами детрузора [20, 21]. Из всех подтипов мускариновых рецепторов, найденных в мочевом пузыре, рецепторы M₂ и M₃ имеют наибольшее значение. Так как помимо мочевого пузыря M₂-рецепторы обнаруживаются в ЦНС, сердце, а M₃-рецепторы – в слезной железе глаза, слюнных железах, ЖКТ и гладкой мускулатуре сосудов, блокирование М-рецепторов во всех тканях может сопровождаться сухостью во рту, запорами, трудностями аккомодации, сонливостью.

Кроме того, М-холиноблокаторы способны вызывать когнитивные нарушения, которые могут быть особенно выражены у пожилых людей. С 1980-х гг. стало возможным определять уровень антихолинэргической активности сыворотки крови. Первое исследование по определению кратковременной когнитивной дисфункции, связанной с приемом антихолинэргических препаратов, было проведено в 2003 г. В исследовании были определены уровни антихолинэргической активности среди 200 пациентов, средний возраст составил 78,2 года.

Была обнаружена значительная корреляционная зависимость между высоким уровнем антихолинэргической активности и низкими результатами интеллектуальных тестов [22].

Эти явления, наряду с недостаточной эффективностью, вынуждают больных отказываться от приема препаратов [5, 23]. Частота случаев долгосрочного прекращения терапии в первые 30 дней составляет 43–83% [24].

Бета-3-адреномиметик. Последние научные изыскания в изучении патофизиологии ГМП привели к созданию новых фармакологических субстанций, прошедших обширные клинические исследования. Наиболее перспективными по эффективности и профилю безопасности оказались препараты, активирующие бета-3-адренорецепторы мочевого пузыря [10, 25].

Более высокая предрасположенность женщин к развитию ГМП объясняется нарушением механизма серотониновой передачи в период гормональной перестройки. Женщины изначально имеют более низкий уровень серотонина в ЦНС, чем мужчины, поэтому изначально предрасположены к развитию ГМП

Бета-адренорецепторы обнаружены в жировой ткани, сердечно-сосудистой системе и мочевом пузыре. При изучении патофизиологии ГМП было выявлено 3 подтипа бета-адренорецепторов в детрузоре и уретели мочевого пузыря. Бета-3-подтип был обнаружен в 1989 г. и является преобладающим типом адренорецепторов в мочевом пузыре, активация которых стимулирует расслабление детрузора, приводя к увеличению накопительной емкости мочевого пузыря и интервала между мочеиспусканиями.

Терапевтический эффект агонистов β -адренорецепторов выражается в способности подавлять спонтанную активность мочевого пузыря и индуцировать

расслабление детрузора. Бета-адренорецепторы расположены по всей поверхности мочевого пузыря с преимущественной локализацией в детрузоре. Норэдреналин, выделяемый симпатическими нервными волокнами мочевого пузыря, путем активации β -адренорецепторов способен вызывать расслабление детрузора.

Молекула мирабегрона была разработана японскими учеными и изначально имела условное название YM178 [26]. Первые пилотные исследования по применению β -адреномиметиков были инициированы в 1980-х гг. для тербуталина [27] и кленбутерола [28]. Создание селективного бета-3-адреномиметика мирабегрона потребовало проведения в общей сложности 41 клинического исследования, в том числе 23 – на людях, и многих лет работы.

На сегодняшний день мирабегрон – это первый зарегистрированный препарат новой фармакологической группы, прошедший многочисленные клинические исследования и доказавший свою высокую эффективность в устранении urgentных позывов к мочеиспусканию и недержания мочи, связанного с императивными позывами на мочеиспускание (или urgentным недержанием мочи).

Препарат доступен в виде таблеток пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, для приема 1 р./сут. в дозировке по 50 и 25 мг. Последняя дозировка предназначена для больных с почечной или печеночной недостаточностью.

После перорального применения он всасывается в кровоток и достигает C_{max} в плазме крови в промежутке времени между 3 и 4 часами после приема. В исследованиях выявлено повышение абсолютной биодоступности с 29 до 35% после повышения дозы с 25 до 50 мг. Он циркулирует в плазме в виде конъюгатов глюкуроновой кислоты и других неактивных метаболитов. Мирабегрон очень липофилен и метаболизируется в печени цитохромом P450. В общей

сложности 55% препарата выводится с мочой и 34% выделяется с фекалиями в неизменном виде. Не было выявлено клинически значимого взаимодействия при совместном приеме мирабегрона с солифенацином, тамсулозином, варфарином, метформином или комбинированными пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол и левоноргестрел [16].

Концепция лечения ГМП мирабегроном была подтверждена в исследовании BLOSSOM, которое было опубликовано С. Chappie et al. в 2013 г. [29]. Больные ГМП (n=262) были случайным образом распределены в 4 группы и принимали соответственно плацебо, мирабегрон 100 мг 2 р./сут., мирабегрон 150 мг 2 р./сут. или толтеродин замедленного высвобождения 4 мг 1 р./сут. на протяжении 4 недель. Были выявлены значительные преимущества обеих доз мирабегрона по сравнению с плацебо в лечении поллакиурии. Среднее значение объема мочеиспускания дозозависимо увеличилось в обеих группах мирабегрона, и значительные изменения были достигнуты в группе мирабегрон 150. Было отмечено увеличение частоты сердечных сокращений на 5 ударов в минуту, но это не было связано с клинически значимым увеличением побочных эффектов. Препарат оказался безопасным и хорошо переносимым.

Затем было инициировано европейское исследование DRAGON, посвященное поиску оптимальной дозы мирабегрона, в которое было включено 928 больных [30]. Пациенты были распределены в 5 групп: плацебо, мирабегрон 25, 50, 100 и 200 мг. Лечение проводилось на протяжении 12 недель. Дозы 50, 100 и 200 мг продемонстрировали незначительные отличия в эффективности. Именно на основании этого исследования была определена стандартная доза препарата в 50 мг. Частота побочных реакций для мирабегрона в данном исследовании не превышала таковую для плацебо.

Последние научные изыскания в изучении патофизиологии ГМП привели к созданию новых фармакологических субстанций, прошедших обширные клинические исследования. Наиболее перспективными по эффективности и профилю безопасности оказались препараты, активирующие бета-3-адренорецепторы мочевого пузыря

Еще одним большим исследованием по изучению мирабегрона стало североамериканское и канадское исследование ARIES [31]. Был проведен двойной слепой сравнительный анализ эффективности мирабегрона 50 и 100 мг и плацебо. 1328 пациентов с ГМП были распределены в 3 соответствующие группы. По истечении 12 недель в группах мирабегрона по сравнению с группой плацебо было отмечено снижение эпизодов недержания мочи (-1,13, -1,47 и -1,63 для плацебо, 50 и 100 мг мирабегрона соответственно) и частого мочеиспускания (-1,05, -1,66 и -1,75, $p < 0,05$).

Сравнить бета-3-адреномиметик с М-холиноблокатором медленного высвобождения – следующая задача, поставленная исследователями. В качестве сравнения в этом исследовании эффективности мирабегрона V. Khullar выбрал толтеродин с медленным высвобождением (исследование SCORPIO) [32]. В него было включено 1978 пациентов с ГМП из Европы и Австралии. Длительность лечения составила 12 недель, больные были распределены на 4 группы: плацебо ($n=494$), мирабегрон 50 мг ($n=493$), мирабегрон 100 мг ($n=496$), толтеродин замедленного высвобождения 4 мг ($n=495$). Несмотря на значительное улучшение состояния больных по всем симптомам ГМП, преимущества мирабегрона не достигали статистической значимости по сравнению с толтеродином. Но при этом было установлено, что мирабегрон оказался эффективен у больных, ранее получавших М-холиноблокаторы и прекратив-

ших их прием из-за недостаточного эффекта или выраженных побочных реакций.

Эффективность и безопасность мирабегрона при длительном приеме оценивалась в исследовании TAURUS, в которое были включены 2444 пациента из Северной Америки, Европы и других стран [33]. Больные были распределены по четырем группам: плацебо, мирабегрон 50 мг, мирабегрон 100 мг и толтеродин замедленного высвобождения 4 мг. Прием препаратов и плацебо продолжался в течение 12 месяцев. Именно длительный срок лечения обуславливает ценность полученных данных.

Принимая во внимание распространенность ГМП среди людей пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, необходимо учитывать эффекты, оказываемые на сердечно-сосудистую систему при стимуляции бета-3-адренорецепторов

Пациенты обследовались через 1, 3 и 12 месяцев после начала лечения. На протяжении года терапии отмечалось стойкое снижение количества эпизодов недержания мочи и мочеиспусканий на фоне приема мирабегрона. Наиболее частыми побочными эффектами служили повышение АД, сухость во рту, запоры и головная боль. Все эти состояния одинаково часто наблюдались у больных, принимавших как мирабегрон, так и холинолитики, за исключением сухости во рту, которая намного чаще встречалась среди больных, получавших толтеродин, – 8,6% против 2,8% и 2,3% для мирабегрона 50 и 100 мг соответственно. Аритмия наблюдалась чаще на фоне толтеродина – 6,0% против 3,9% и 4,1% для мирабегрона 50 и 100 мг соответственно.

Профиль безопасности мирабегрона был предметом подробного изучения практически во всех клинических исследованиях. Так, в исследовании Yamaguchi [34] частота возникновения побочных реакций для мирабегрона составила 24,5%, для плацебо – 24%, а для толтеродина – 34,9%. Побочные ре-

акции, такие как тахикардия, повышение АД, изменения ЭКГ, одинаково часто наблюдались у больных, принимавших как мирабегрон, так и плацебо. Сухость во рту намного чаще встречалась среди больных, получавших холинолитики (2,6, 2,9, 13,3% для мирабегрона, плацебо и толтеродина соответственно).

В исследовании ARIES частота побочных реакций для мирабегрона не превышала таковую для плацебо, сухость во рту наблюдалась менее чем у 2% пациентов во всех группах. Удлинения интервала QT на ЭКГ, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков не было отмечено. Сердечная аритмия регистрировалась при приеме мирабегрона в 2% (50 мг) и 2,3% (100 мг), а для плацебо – в 0,9%. Незначительное повышение АД, связанное с лечением, отмечали 7,1, 7,5 и 6,2% для плацебо, мирабегрона в дозе 50 и 100 мг соответственно. Отмечено некоторое учащение сердечного ритма на фоне приема мирабегрона в дозе 100 мг (приблизительно на 3 удара в 1 минуту). Частота прекращения приема препаратов из-за побочных действий не превышает таковую для плацебо (3,7, 4,1, 4,4% для плацебо, мирабегрона в дозе 50 и 100 мг соответственно).

В исследовании SCORPIO регистрировалось существенно меньшее количество эпизодов сухости во рту: для мирабегрона 50 мг – 2,8%, для мирабегрона 100 мг – 2,8%, для плацебо – 2,6%, в то время как для холинолитиков – в 10,1%. Случаев повышения АД было больше на фоне приема плацебо и толтеродина – 7,7 и 8,1% по сравнению с мирабегроном – 5,9% (50 мг) и 5,4% (100 мг). Частота учащения сердечного ритма для мирабегрона не превышала таковую для толтеродина и плацебо.

Принимая во внимание распространенность ГМП среди людей пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, необходимо учитывать эффекты, оказываемые на сердечно-сосудистую систему при стимуляции бета-3-адренорецепторов.

Недавно был проведен систематический обзор литературы по влиянию агонистов бета-3-адренорецепторов на сердечно-сосудистую систему [35]. Данные были объединены, и отмечены все побочные эффекты, такие как гипертензия, удлинение QT интервала, сердечная аритмия. Чаще всего наблюдалась гипертензия – в 8,7% на фоне приема мирабегрона в сравнении с плацебо – 8,5%. Пациенты с плохо контролируемой гипертензией, аритмией и сердечной недостаточностью были исключены из исследований. Можно сделать вывод о необходимости контроля уровня АД и пульса от начала терапии бета-3-адреномиметиками.

На сегодняшний день мирабегрон – это первый зарегистрированный препарат новой фармакологической группы, прошедший многочисленные клинические исследования и доказавший свою высокую эффективность в устранении urgentных позывов к мочеиспусканию и недержания мочи, связанного с императивными позывами на мочеиспускание

Помимо фармакотерапии, было показано, что изменение образа жизни и тренировка мочево-

го пузыря эффективны при ГМП. В обзоре литературы, включающем рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, не было выявлено преимуществ системной терапии эстрогенами перед плацебо со стороны симптомов urgency, учащенности мочеиспускания и noctурии, хотя вагинальное применение эстрогенов оказалось более эффективным, чем плацебо, в отношении urgency. Также есть данные, свидетельствующие, что может быть полезной комбинированная терапия с включением антимускариновых препаратов, а действующие руководства Международного совещания по недержанию (ICI) также полагают, что топическая терапия эстрогенами может иметь место [36].

Заключение

Таким образом, гиперактивный мочевого пузыря – это часто встречающееся нарушение мочеиспускания у женщин, приводящее к снижению качества жизни, трудоспособности, психоэмоциональным и сексуальным нарушениям. Лечение данного заболевания длительное и трудоемкое в связи с высокой частотой наступления рецидивов. Однако своевременная, правильно подобранная те-

рапия позволяет добиться успешных результатов. На сегодняшний день мирабегрон (Бетмига) – это первый зарегистрированный препарат новой фармакологической группы, доказавший высокую безопасность и эффективность в лечении urgentных позывов к мочеиспусканию и недержания мочи, связанного с императивными позывами. Мирабегрон эффективен для больных, у которых применение холинолитиков не сопровождается улучшением состояния. Являясь селективным бета-3-адреномиметиком, мирабегрон не оказывает таких побочных эффектов, как сухость во рту, повышение внутриглазного давления и запоры. Мирабегрон не оказывает влияния на парасимпатическую стимуляцию сокращения детрузора и опорожнения мочевого пузыря и поэтому, в отличие от антимускариновых препаратов, может снизить риск острой задержки мочи. В результате многочисленных клинических исследований было отмечено снижение эпизодов недержания мочи и частого мочеиспускания в группах мирабегрона по сравнению с группой плацебо. Мирабегрон показан к применению первичным больным или же пациентам, ранее безуспешно принимавшим М-холиноблокаторы. ■

Список литературы

1. Abrams P. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol. and Urodyn.* – 2002; 21: 167–178.
2. Гаджиева Ж.К. Нарушения мочеиспускания: руководство. Под ред. Ю.П. Аляева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 176 с.
3. Пушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевого пузыря у женщин. – М.: МЕД пресс-информ, 2003. – 160 с.
4. Джавад-Заде М.Д., Державин В.М., Вишневский Е.Л. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. – М.: Медицина, 1989.
5. Milsom I., Abrams P., Cardozo L. et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* – 2001; 87: 760–6.
6. Вишневский Е.Л., Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б., Данилов В.В., Вишневский А.Е. Урофлоуметрия. – М., 2004; 263, 176–183, 183–208.
7. Moller L.A., Lose G., Jorgensen T. Risk factors lower urinary tract symptoms in women 40 to 60 years of age. *Obstet. Gynecol.* – 2000; 96: 446–51.
8. Cruz F. Vanilloid receptor and detrusor instability. *Neurology and Urodynamics.* – 2009; 29–34.
9. Takeda M., Obara K., Mizusawa T. et al. Evidence for beta-3-adrenoceptor subtypes in relaxation of the human urinary bladder detrusor: analysis by molecular biological and pharmacological methods. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1999; 288, 3: 1367–1373.
10. Takeda H., Yamazaki Y., Akahane M. et al. Role of the beta-3-adrenoceptor in urine storage in the rat: comparison between the selective beta-3-adrenoceptor agonist, CL316, 243, and various smooth muscle relaxants. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2000; 293 (3): 939–945.
11. Otsuka A., Shinbo H., Matsumoto R. et al. Expression and functional role of beta-adrenoceptors in the human urinary bladder urothelium. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 2008; 377 (4–6): 473–481.

12. Liu Hsin-Tzu, Chancellor M.B., Kuo H.-Ch. Urinary Nerve Growth Factor Levels are Elevated in Patients with Detrusor Overactivity and Decreased in Responders to Detrusor Botulinum Toxin-A Injection. *European urology*. – 2009; 56: 700–707.
13. Liu Hsin-Tzu, Chancellor M.B., Kuo H.-Ch. Decrease of urinary nerve growth factor levels after antimuscarinic therapy in patients with overactive bladder. *BJU international*. – 2009; 103 (12): 1668–72.
14. Lesch K.P., Mersdendorf U. Impulsivity, aggression, and serotonin: a molecular psychobiological perspective. *Behav Sci Law*. – 2000; 18: 581–604.
15. Zifa E., Fillion G. 5-Hydroxytryptamine receptors. *Pharmacol. Rev.* – 1992; 44: 401–458.
16. Michel M., Ochofnicky P., Homma Y. and Igawa Y. β -adrenoceptor agonist effects in experimental models of bladder dysfunction. *Pharmacol Ther.* – 2011; 131: 40–49.
17. Stenberg F., Heimer G., Ulmsten U. The prevalence of urogenital symptoms in postmenopausal women. *Maturitas*. – 1995; 22 (Suppl): 17–20.
18. Кулаков В.И., Аполихина И.А. Недержание мочи у женщин: новые возможности в диагностике и лечении. *Гинекология*. – 2004; 4 (3): 103–5.
19. Groat W.C. Afferent nerve regulation of bladder function in health and disease. *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2009; 194: 91–138.
20. Abrams P. and Wein. Overactive bladder and its treatments. *Urology*. – 2000; 55 (sup.).
21. Mukerji G. et al. Localization of M_2 and M_3 muscarinic receptors in human bladder disorders and their clinical correlations. *I. Urol.* – 2006; 176 (1): 367–373.
22. Mulsant B., Pollock B., Kirshner M., Shen C., Dodge H. and Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry*. – 2003; 60: 198–203.
23. Milsom I., Abrams P., Cardozo L., Roberts R., Thuroff J., Wein A. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* – 2001; 87: 760–766.
24. Wein A.J., Rackley R.R. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J. Urol.* – 2006; 175 (3 Pt 2): S5–10.
25. Takeda M., Obara K., Mizusawa T., Tomita Y., Arai K., Tsutsui T., Hatano A., Takahashi K., Nomura S. Evidence for beta-3-adrenoceptor subtypes in relaxation of the human urinary bladder detrusor: analysis by molecular biological and pharmacological methods. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1999; 288: 1367–1373.
26. Sacco E., Tienforti D., D'Addressi A., Pinto F., Racioppi M., Totaro A., D'Agostino D., Marangi F., Bassi P. Social, economic, and health utility considerations in the treatment of overactive bladder. *J. Urol.* – 2010; 2: 11–24.
27. Gruneberger A. Treatment of motor urge incontinence with clenbuterol and flavoxate hydrochloride. *Br. J. Obstetr. Gynaecol.* – 1984; 91: 275–278.
28. FDA Summary of safety and efficacy as basis for Advisory Committee briefing document for mirabegron, 2012. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM298284.pdf>
29. Chapple C., Amarenco G., Lopez Aramburu M., Everaert K., Liehne J., Lucas M. et al. A proof-of-concept study: mirabegron, a new therapy for overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* – 2013a; 32: 1116–1122.
30. Chapple C., Dvorak V., Radziszewski P., Van Kerrebroeck P., Wyndaele J., Bosman B. et al. A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder. *Int. Urogynecol J.* – 2013b; 24: 1447–1458.
31. Nitti V., Herschorn S., Auerbach S. et al. The selective [beta]-3-adrenoreceptor agonist mirabegron is effective and well tolerated in patients with overactive bladder syndrome. *J. Urol.* – 2011; 185 (4): e783–e784.
32. Khullar V., Amarenco G., Angulo J.C. et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β -3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur. Urol.* – 2013; 63 (2): 283–295.
33. Chapple C., Kaplan S., Mitcheson H. et al. Randomised, double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β -3-adrenoceptor agonist, in overactive bladder (OAB). *Eur. Urol.* – 2013; 62 (2): 296–305.
34. Rossanese M., Novara G., Challacombe B., Iannetti A., Dasgupta P. and Ficarra V. Critical analysis of phase II and III randomised control trials (RCTs) evaluating efficacy and tolerability of a beta-3-adrenoceptor agonist (mirabegron) for overactive bladder (OAB). *BJU Int.* – 2015; 115: 32–40.
35. Rosa G., Ferrero S., Nitti V., Wagg A., Saleem T. and Chapple C. Cardiovascular safety of beta-3-adrenoceptor agonists for the treatment of patients with overactive bladder syndrome. *Eur Urol.* – 2016; 69: 311–323.
36. Baber R.J., Panay N., Fenton A. и рабочая группа IMS, 2016.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №2, 2017 г., стр. 122–127.

Артериальная гипертензия и заболевания почек

Ю. Ловицкий

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, которым страдает 23–36% взрослого населения Европы и 27–43% популяции в США [1, 2]. На сегодняшний день многими клиническими исследованиями доказана прямая взаимосвязь между уровнем артериального давления (АД) и риском возникновения сердечно-сосудистых событий [3]. АГ достоверно повышает частоту развития ишемической болезни сердца, атеросклероза, хронической сердечной недостаточности, инсультов, сахарного диабета и хронической болезни почек [4].

Согласно новым рекомендациям Американской ассоциации сердца/Американского кардиологического колледжа (АНА/АСС), первая стадия АГ должна быть диагностирована при стойком повышении АД >130/80 мм рт.ст., что еще больше усугубляет эпидемиологическую ситуацию [5].

У большинства пациентов выявляют эссенциальную гипертензию, не имеющую первичной причины. И всего лишь у 5–10% больных наблюдают вторичные формы АГ, из них нефрогенной гипертензией страдают 5–16% (ее причины зависят от возраста пациента). У лиц в возрасте <30 лет наблюдается, как правило, ренопаренхиматозная форма, вызванная мочекаменной болезнью, пиелонефритом, хроническим гломерулонефритом и т.д. При этом в группе пациентов в возрасте >65 лет основной формой вторичной АГ является реноваскулярная, обусловленная атеросклеротическим стенозом почечных артерий [6, 7].

Диагностика и лечение нефрогенной АГ требуют слаженной совместной работы семейного врача, кардиолога и нефролога.

Причины и группы риска

Ренопаренхиматозная гипертензия развивается при первичных заболеваниях паренхимы почек. Она является наиболее частой

причиной возникновения симптоматической АГ. При данной форме патологии вследствие различных заболеваний происходит повреждение почечных клубочков и внутрипочечных сосудов. Это приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что способствует стойкому повышению АД. Частота ренопаренхиматозной АГ у пациентов с заболеваниями почек увеличивается параллельно с прогрессированием хронической почечной недостаточности (ХПН). Наиболее частыми патологиями, приводящими к таким показателям, являются хронический гломерулонефрит, пиелонефрит, мочекаменная болезнь и нефропатии, возникающие на фоне сахарного диабета, псориаза, подагры и прочих системных заболеваний. При указанной форме АГ образовывается т.н. порочный круг, поскольку ренопаренхиматозная гипертензия усугубляет развитие ХПН [8].

Среди пациентов с повышенным АД выделяют группы высоко-го риска ренопаренхиматозной АГ. К ним относят больных с такими признаками:

- наличие АГ в возрасте от 15 до 35 лет;
- злокачественные формы гипертензии с высокими показателями АД;
- отсутствие ответа на комби-

нированное антигипертензивное лечение;

- наличие в анамнезе перенесенных пиелонефритов, гломерулонефритов;
- высокие цифры диастолического АД;
- отягощенная наследственность;
- наличие т.н. почечных симптомов: боль в пояснице, дизурия, повышение температуры тела, полиурия, жажда, ночная потливость;
- длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов, эритропоэтина, ингибиторов кальциневрина [9].

Реноваскулярная или вазоренальная АГ возникает на фоне поражений почечных артерий, приводящих к недостаточному кровоснабжению органа. Наиболее частыми причинами появления подобной формы симптоматической АГ являются атеросклероз, фиброзно-мышечная дисплазия и аортоартериит. Необходимо отметить, что активация РААС и повышение АД происходят только в случаях возникновения гемодинамически значимых стенозов почечной артерии (80–85%) [10].

Заподозрить наличие вазоренальной гипертензии можно у пациентов с такими признаками и характеристиками: дебют заболе-

вания в возрасте до 30 или после 50 лет; стремительное начало АГ; АГ, резистентная к гипотензивной терапии; наличие мультифокального атеросклероза; курение; рецидивирующий отек легких; ухудшение функции почек после начала терапии АГ ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).

Диагностическая программа

Наличие у больного одного или даже нескольких факторов риска нефрогенной АГ не является показанием для направления в специализированные лечебные заведения. Таким пациентам рекомендовано проведение лабораторного и инструментального обследования в амбулаторных условиях.

Диагностический поиск при ренопаренхиматозной АГ начинают с лабораторных исследований. Для оценки степени нарушения функционального состояния почек определяют относительную плотность мочи, уровень креатинина и мочевины в крови, а также рассчитывают скорость клубочковой фильтрации. При выполнении микроскопии мочевого осадка в общем анализе мочи удается обнаружить эритроциты, цилиндры, лейкоциты и клетки эпителия. Нередко указанные изменения являются нестойкими, что требует неоднократного повторения данного исследования. При хроническом пиелонефрите, обусловившем симптоматическую гипертензию, единственными проявлениями могут быть изолированный мочевого синдром (бактериурия, лейкоцитурия, протеинурия до 1 г в сутки) и анемия. В случае наличия данных изменений рекомендовано бактериологическое исследование мочи с количественной оценкой степени бактериурии.

Обязательной является и инструментальная диагностика.

- Ультразвуковое исследование (УЗИ) дает возможность оценить соотношение мозгового и коркового вещества почек, выявить кисты, об-

струкцию мочевыводящих путей и структурные изменения чашечно-лоханочной системы. Неоспоримым преимуществом УЗИ является возможность избежать экскреторной урографии, при которой возникает необходимость внутривенного введения контрастного вещества, имеющего нефротоксическое действие.

- Сцинтиграфия почек – радиологический метод исследования, позволяющий оценить функциональное состояние каждой почки отдельно.
- Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография применяются для более детальной оценки состояния почечной паренхимы.
- Биопсия почки с гистологическим исследованием используется по показаниям.

Ведение пациента с вазоренальной гипертензией на этапе диагностики представляет собой более сложную задачу. При физикальном обследовании больных используется метод аускультации для выслушивания сосудистых шумов в месте проекции почечных артерий на переднюю брюшную стенку. При снижении остроты зрения у пациента обязательным является осмотр офтальмолога, в ходе которого нередко определяется тяжелое поражение артерий глазного дна.

Лабораторная диагностика дает возможность определить такие неспецифические признаки заболевания, как умеренная протеинурия, высокий уровень ренина плазмы крови, гипокалиемия, гипонатриемия, повышение уровня креатинина.

Ключевым в диагностике реноваскулярной гипертензии является исследование почечного кровотока с помощью дуплексного сканирования и радиоизотопных методов. Дуплексное сканирование с доплеровским картированием позволяет визуализировать просвет почечной артерии и оценить гемодинамику, измерив линейную скорость кровотока. Это дает воз-

можность определить индекс резистентности почечной артерии, который имеет высокую диагностическую ценность [12]. Чувствительность и специфичность методики объясняют ее широкое применение в клинической практике. Технические трудности в ходе исследования могут возникать при выраженном ожирении пациента, аномалиях расположения почек или скоплении газов в кишечнике.

Информативными методами диагностики реноваскулярной гипертензии являются спиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная ангиография. Чувствительность последней достигает 95%. Если по результатам проведенных методов диагностики у пациента удастся заподозрить стеноз почечных артерий, тогда возникает необходимость проведения брюшной ангиографии.

Исследование позволяет не только верифицировать наличие стеноза, но и определить степень и протяженность сужения артерии.

Распространенные в прошлом сцинтиграфия почек и определение уровня ренина в крови на данный момент используются редко для диагностики реноваскулярной гипертензии ввиду своей низкой чувствительности и специфичности.

Лечение

Терапия пациентов с нефрогенной АГ должна преследовать две цели. В первую очередь проводится лечение основного заболевания, ставшего причиной повышенного АД. Параллельно с ним больным назначается гипотензивная терапия для нормализации уровня АД и защиты органов-мишеней.

Даже на современном этапе развития медицины устранить причину ренопаренхиматозной гипертензии удается далеко не во всех случаях. Вышесказанное объясняется развитием необратимых изменений почек (нефросклероза) на терминальной стадии многих заболеваний. В связи с этим становится понятно, насколько важна ранняя диагностика ренопаренхиматозной АГ. При некоторых заболеваниях

почек, например, мочекаменной болезни, благоприятный прогноз может наблюдаться после хирургического вмешательства. Главным условием остается отсутствие нефросклероза. На поздних стадиях различных патологий единственным эффективным методом лечения является гемодиализ или трансплантация почки.

Гипотензивная терапия у пациентов с указанным видом почечной гипертензии проводится с применением препаратов, влияющих на звенья патогенеза заболевания, но не вызывающих нарушения функции почек. С данной целью используются такие группы лекарственных средств:

- иАПФ;
- блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА);
- антагонисты кальция;
- β -адреноблокаторы;
- петлевые диуретики.

Поскольку в патогенезе развития ренальной гипертензии ключевым является активация РААС, в ее лечении предпочтение необходимо отдавать препаратам, подавляющим активность РААС (иАПФ и БРА). Последние исследования в данной области выявили, что при длительном применении иАПФ развивается т.н. эффект ускользания, проявляющийся снижением эффективности препаратов. Это объясняется запуском альтернативного пути активации РААС. При использовании БРА, которые блокируют РААС совершенно на ином уровне, подобного эффекта не отмечается. Помимо этого, в клинической практике широко известны побочные явления в случае применения иАПФ: кашель, ангионевротический отек, повышение уровня креатинина, гиперкалие-

мия. БРА, за исключением увеличения уровня креатинина, лишены подобных негативных эффектов. Вместе с тем препараты данной группы оказывают более равномерное гипотензивное действие при однократном приеме, к ним нет привыкания, они выводятся в основном печеночным путем. Указанные преимущества объясняют лидирующую позицию лекарственных средств класса БРА в терапии ренопаренхиматозной АГ. Антагонисты кальция, β -адреноблокаторы и петлевые диуретики могут быть включены в план лечения в случае необходимости назначения комбинированной терапии. Чаще используют комбинации двух или трех антигипертензивных препаратов, например, иАПФ + диуретик или БРА + блокатор кальциевых каналов + диуретик [7].

Задачей патогенетического лечения вазоренальной гипертензии является восстановление полноценного кровотока в почечных артериях.

Цель данной процедуры – это не только ликвидировать АГ, но и предупредить или замедлить развитие ишемической нефропатии.

В 80% случаев добиться восстановления удовлетворительного кровотока в почечных артериях можно за счет малоинвазивных методик, в частности чрескожной транслюминальной почечной ангиопластики или стентирования. Чаще всего данные методы применяются при стенозе атеросклеротического происхождения. Необходимо отметить, что они могут быть выполнены только в случаях ограниченного поражения артерий на коротком участке. При наличии распространенного поражения (начиная от брюшной аорты) не-

обходима более масштабная хирургическая коррекция. Они также рекомендованы пациентам с фиброзно-мышечной дисплазией, которые не имеют признаков ишемии органа [11]. При вазоренальной АГ хороший терапевтический эффект может быть достигнут путем баллонной ангиопластики. В случае тяжелых форм стеноза почечных артерий, которые сопровождаются АГ, резистентной к лечению, уменьшением размера и снижением функции почек, показана нефрэктомия.

Если необходима дополнительная гипотензивная терапия, пациентам с вазоренальной гипертензией преимущественно назначают препараты класса иАПФ и БРА.

Выводы

АГ и нарушение функции почек находятся в непосредственной двусторонней связи: нарушение функции органа может приводить к повышению АД, а повышенное АД, в свою очередь, может обусловить поражение почек или усугубить течение уже сформировавшейся ХБП. Это, с одной стороны, обязывает семейного врача искать причины АГ в патологии почек, а с другой – контролировать их функцию при эссенциальной гипертензии. Использование современных методов диагностики существенно облегчило семейному врачу указанные задачи, а передовые медикаментозные и хирургические методы лечения ренальной гипертензии позволяют достичь благоприятного прогноза заболевания для большинства пациентов с данной патологией. ■

Список литературы находится в редакции.

10.21518/2079-701X-2017-2-92-99

Менопаузальная гормонотерапия с дидрогестероном: аспекты эффективности и безопасности ультранизких доз



А.А. Сметник – к.м.н.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова
Минздрава России, г. Москва

В ряде исследований показано, что менопаузальная гормонотерапия (МГТ), состоящая из 1 мг 17β-эстрадиола и 5 мг дидрогестерона, является эффективной для снижения выраженности климактерических симптомов и повышения минеральной плотности костей у женщин в постменопаузе [1, 2] и в то же время имеет благоприятные показатели безопасности для эндометрия и паттерна кровотечений [3, 4]. Тем не менее современные руководства рекомендуют использовать для лечения симптомов менопаузы наименьшие эффективные дозы эстрогенов [5–7]. В связи с этим был разработан новый комбинированный режим МГТ с непрерывным использованием сверхнизких доз гормонов – 0,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона. Использование ультранизких доз эстрогенов позволяет обеспечить защиту эндометрия более низкими дозами прогестагенов. Подобные низкодозовые комбинации МГТ могут снизить частоту возникновения нежелательных явлений, таких как чувствительность молочных желез, маточные кровотечения, сердечно-сосудистые заболевания, ишемический инсульт и венозные тромбозные осложнения, и в то же время сохранить эффективность в отношении климактерических симптомов [8–12]. Появление в арсенале гинекологов ультранизкодозированной МГТ, вероятно, улучшит приверженность пациентов данному режиму лечения. Кроме того, низкие дозы эстрогенов особенно полезны для женщин старшего возраста (более 59 лет).

Ключевые слова: менопауза, гормонотерапия, дидрогестерон, эстроген-содержащие препараты.

A.A. Smetnik – PhD in medicine

Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Menopausal hormone therapy with dydrogesterone: aspects of efficacy and safety of ultra-low doses

A number of studies have shown that menopausal hormone therapy (MHT), consisting of 1 mg 17β-estradiol and 5 mg dydrogesterone, is effective to reduce the severity of menopausal symptoms and increases bone mineral density in postmenopausal women [1] and at the same time has a favorable safety indicators for the endometrium and the pattern of bleeding [2, 3]. Nevertheless, current guidelines recommend the use for the treatment of menopausal symptoms of the lowest effective dose of estrogen [4–6]. In this regard, we developed a new combined mode of MHT with continuous use of ultra-low doses of hormones – 0,5 mg 17β-estradiol and 2,5 mg of dydrogesterone. The use of ultra-low doses of estrogen protects the endometrium by lower doses of progestogen. Similar combinations of low doses of MHT can reduce the incidence of adverse events, such as the sensitivity of the mammary glands, uterine bleeding, cardiovascular disease, ischemic stroke and venous thromboembolic complications, and at the same time, to maintain effectiveness against menopausal symptoms [7–11]. The appearance of in the arsenal of gynecologists of ultra-low dose MHT is likely to improve the patient's adherence to this treatment regime. In addition, a low dose of estrogen is particularly useful for older women (>59 years).

Keywords: menopause, hormone therapy, dydrogesterone, estrogen-containing drugs.

Введение

Безопасность и эффективность менопаузальной гормонотерапии (МГТ) определяется набором входящих в состав препарата соединений, их сочетанием и дозой.

Согласно исследованию «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative – WHI), самыми серьезными рисками, связанными с комбинированной МГТ, являются рак молочной железы, инсульт и венозная тромбоэмболия. На сегодняшний день комбинации эстрадиола и природного прогестерона или его ретроизомера дидрогестерона являются единственными комбинированными схемами МГТ, в отношении которых обширные исследования «случай – контроль» или когортные исследования не показывают повышения ни одного из трех указанных рисков [2, 13].

Результаты целого ряда исследований подтверждают, что комбинации эстрадиола с дидрогестероном эффективно облегчают менопаузальные симптомы и предотвращают остеопороз, обладая при этом хорошим профилем безопасности. В исследованиях были получены результаты, согласующиеся и даже превышающие ожидаемое снижение вазомоторных симптомов [14–16]. При приеме 17β -эстрадиола с дидрогестероном (Э/Д) улучшались и другие менопаузальные симптомы, такие как недержание мочи [17], сексуальные расстройства [18, 19], потеря эластичности кожи [20], а также качество жизни, обусловленное состоянием здоровья [14, 21]. Данные также показывают, что эта комбинация в составе МГТ обладает дополнительными преимуществами в отношении определенных показателей метаболизма, включая липиды, инсулин, глюкозу и распределение жировой ткани.

Преимущества могут быть оптимизированы, а риски минимизированы путем индивидуального подбора лечения и дозировки, наиболее подходящих конкретной женщине в определенной стадии менопаузального периода. При

правильном применении МГТ играет важную роль в улучшении и поддержке здоровья женщины.

Выбор МГТ огромен, и режим должен подбираться для каждой пациентки индивидуально, с учетом ее симптомов и специфических факторов риска. Различные комбинации обеспечивают специфические преимущества. Согласно современным рекомендациям, основной целью лечения является достижение контроля симптомов с использованием минимальной эффективной дозы МГТ [8, 10]. Низкие дозы эстрогенов требуют сочетания со сравнительно низкими дозами прогестагенов для обеспечения безопасности эндометрия. Этот подход позволяет минимизировать нежелательные явления, вызванные МГТ. На сегодняшний день доступны четыре различные дозировки комбинаций Э/Д: два циклических комбинированных препарата для фазы менопаузального перехода (Э/Д 2/10 мг и Э/Д 1/10 мг) и два непрерывных комбинированных препарата для женщин в постменопаузе (Э/Д 1/5 мг и Э/Д 0,5/2,5 мг).

Диапазон доступных дозировок Э/Д позволяет находить баланс между необходимостью контролировать симптомы и использовать минимальную дозу по соображениям безопасности. Как и при других способах лечения, в случае МГТ преимущества должны всегда сопоставляться с рисками. Для того чтобы оптимизировать и персонализировать лечение, необходима хорошая осведомленность о специфических преимуществах, предоставляемых определенными сочетаниями гормонов и различными дозами препаратов.

Влияние на приливы

Вазомоторные симптомы, такие как приливы и потливость по ночам, являются наиболее частыми жалобами, связанными с менопаузой. По оценкам специалистов, около 75% женщин в возрасте старше 50 лет испытывают приливы [22]. Большинство испытывает приливы около двух лет, однако

около 10% страдают от них более 10 лет [6, 23]. Вазомоторные симптомы вносят негативный вклад в физическое и психосоциальное благополучие [22], и соответствующее снижение качества жизни является одной из основных причин, по которым женщины в этом периоде обращаются за помощью к врачу [24].

Общепризнано, что наиболее эффективным средством для лечения вазомоторных симптомов являются эстроген-содержащие препараты [6, 7, 25]. Несмотря на растущий интерес к негормональной медикаментозной терапии (например, антидепрессантам и гипотензивным препаратам) и растительным лекарственным средствам, возникший после публикации результатов исследования WHI [26], МГТ остается стандартным методом лечения вазомоторных симптомов умеренной и сильной интенсивности.

Текущие руководства по терапии менопаузальных симптомов рекомендуют использовать минимальную эффективную дозу эстрогенов. Известно, что пероральный прием 1 и 2 мг 17β -эстрадиола является высокоэффективным при лечении менопаузальных симптомов [6, 7, 16, 25]. Для выполнения текущих рекомендаций по обеспечению минимальной эффективной дозы была разработана ультранизкодозированная пероральная терапия, включающая 0,5 мг 17β -эстрадиола, совмещенная с непрерывным приемом 2,5 мг дидрогестерона (Э 0,5/Д 2,5).

Было проведено двойное слепое многоцентровое рандомизированное исследование, в которое вошли 313 женщин: 124 – в группу с приемом Э 0,5/Д 2,5; 62 – в группу с приемом Э 1 мг/Д 5 мг и 127 – в группу с приемом плацебо [14].

В двух группах с приемом действующего препарата наблюдалось постоянное снижение числа приливов умеренной и сильной интенсивности во время лечения, причем это снижение было значимо выше, чем в контрольной группе. Среднее изменение ежедневного

числа приливов умеренной и сильной интенсивности к 13-й неделе по сравнению с исходными значениями в группе Э 0,5/Д 2,5 ($-6,4 \pm 3,5$) было сравнимо с таковым в группе Э 1/Д 5 ($-6,3 \pm 2,7$). В контрольной группе изменение было значительно меньшим ($-4,9 \pm 3,5$) ($p < 0,001$).

Вторичные показатели эффективности подтвердили эти выводы. Среднее изменение по сравнению с исходными значениями в числе ежедневных приливов в группе Э 0,5/Д 2,5 было существенно выше, чем в контрольной группе, к 4 ($p < 0,05$), 8 ($p < 0,005$) и 13-й ($p < 0,001$) неделям.

Низкие дозы эстрогенов требуют сочетания со сравнительно низкими дозами прогестагенов для обеспечения безопасности эндометрия. Этот подход позволяет минимизировать нежелательные явления, вызванные МГТ

Все участницы исследования заполняли Шкалу симптомов менопаузы (ШСМ) для оценки качества жизни, обусловленного состоянием здоровья. Средний общий результат по ШСМ до начала исследования был сравним во всех трех группах (Э 0,5/Д 2,5: $18,81 \pm 7,50$, плацебо: $18,84 \pm 6,87$ и Э 1/Д 5: $18,31 \pm 7,90$). Наибольший вклад в общую оценку вносили соматовегетативные симптомы (среднее $8,2 - 8,5$), в особенности приливы/потливость. Как в группе Э 0,5/Д 2,5, так и в группе Э 1/Д 5 наблюдалось существенное ($p < 0,05$) снижение проявлений симптома «приливы/потливость» по сравнению с контрольной группой. Кроме влияния на «приливы/потливость», в группе Э 1/Д 5 наблюдалось также существенно ($p < 0,05$) более выраженное улучшение в симптоме «нарушения сна» по сравнению с контрольной группой. В итоге изменения, достигнутые при приеме комбинации Э 0,5/Д 2,5, были сравнимы с таковыми для комбинации Э 1/Д 5.

Преыдушие исследования показали, что по результатам 3 месяцев лечения 0,5 мг 17 β -эстрадиола более эффективно по сравнению с

плацебо. В двойном слепом исследовании без контроля для подбора дозы 17 β -эстрадиола, проводившемся среди 333 женщин в постменопаузе, дозы 0,5, 1 и 2 мг значительно более эффективно, чем плацебо, снижали число приливов умеренной и сильной интенсивности [27]. Существенных преимуществ не давала только доза 0,25 мг. Другое аналогичное исследование 145 женщин в постменопаузе также показало, что 0,5 и 1 мг 17 β -эстрадиола снижают число приливов умеренной и сильной интенсивности и всех приливов в большей мере, чем плацебо [28].

Эстрогенный компонент в составе МГТ также предотвращает потерю костной массы, связанную с менопаузой. Некоторые исследования позволяют предположить, что МГТ приводит к снижению числа переломов до 27%

В исследовании Р.М. Maki et al. была установлена четкая взаимосвязь между частотой приливов разной степени выраженности и нарушением когнитивных функций (в первую очередь памяти). Чем большее количество приливов было зафиксировано у пациентки, тем более значительные нарушения памяти отмечали у нее [29]. Таким образом можно сделать вывод о том, что эффективная терапия приливов МГТ может быть ассоциирована со снижением частоты когнитивных нарушений.

Влияние на минеральную плотность кости

Эстрогенный компонент в составе МГТ также предотвращает потерю костной массы, связанную с менопаузой [30]. Некоторые исследования позволяют предположить, что МГТ приводит к снижению числа переломов до 27% [31]. На основании данных по эффективности, цене и безопасности Международное общество по менопаузе считает МГТ методом первой линии для профилактики и лечения остеопороза у женщин в постменопаузе моложе 60 лет [6].

Ряд исследований показали, что комбинация Э/Д является эффективным методом профилактики и лечения остеопороза [1, 32–34].

В двойном слепом проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ($n=595$) через 2 года лечения было показано существенное повышение средней минеральной плотности кости (МПК) поясничного отдела позвоночника у женщин, получавших Э 1/Д 10 (увеличение на 5,2%) и Э 2/Д 10 (увеличение на 6,7%) ($p < 0,001$), тогда как в группе плацебо МПК снижалась (-1,9%). Также отмечалось повышение МПК шейки бедра в обеих группах (2,7% в группе Э 1/Д 10 и 2,5% в группе Э 2/Д 10, $p < 0,001$), в то время как МПК этой области в группе плацебо снижалась (-1,8%). Терапия Э 1/Д 5 сопровождалась достоверным повышением МПК поясничного отдела позвоночника по сравнению с исходными показателями через 6 месяцев (2,40%, $p < 0,01$) и через 12 месяцев (3,63%, $p < 0,01$). Через 12 месяцев МПК шейки бедра повышалась на 1,16% ($p < 0,01$ по сравнению с исходным) [34].

Основным результатом стало то, что дозы эстрадиола 1 и 2 мг приводили к значительному и схожому увеличению МПК [35]. Существуют данные о способности микронизированного 17 β -эстрадиола в дозе 0,5 мг также оказывать положительное влияние на МПК [36].

В одном более раннем исследовании было сделано предположение, что дидрогестерон может нивелировать положительное действие эстрадиола на кости [32]. Однако большинство исследований показало, что дидрогестерон не снижает положительное влияние эстрадиола на кости. Еще одно исследование анализировало действие Э/Д 1/5, 1/10, 2/10 и 2/20 мг на МПК. Обе дозы эстрадиола (1 и 2 мг) эффективно сохраняли МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра [34], но процент положительного ответа на лечение более низкой дозированной у женщин старше 59 лет был та-

ким же, как и при применении более высокой дозировки у женщин моложе 59 лет. Этот факт позволяет предположить, что использование низкой дозы эстрадиола может быть особенно полезным для женщин старшего возраста, у которых риск переломов в этих местах особенно велик. Более того, кривая зависимости «доза – эффект», экстраполированная из этого исследования, позволяет предположить, что 0,5 мг эстрадиола будет эффективно предотвращать потерю костной массы [34].

Результаты исследований подтверждают, что на основании данных по влиянию на МПК прием Э/Д эффективен в различных дозах для профилактики и лечения остеопороза. Кроме того, дидрогестерон, по всей видимости, не тормозит снижение ремоделирования костной ткани, вызванное эстрадиолом [35].

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Исследование WHI показало существование повышенного риска возникновения венозного тромбоза и инсульта на фоне МГТ, состоящей только из эстрогенов (конъюгированных эквинэстрогенов, КЭЭ), а также из комбинации «эстроген/прогестаген – КЭЭ/медроксипрогестерона ацетат (МПА)» [37, 38].

Известно, что наиболее важными параметрами для оценки риска развития сердечно-сосудистых нарушений, помимо воздействия на артериальное давление, являются метаболические параметры, такие как липидный профиль, и оценка риска развития диабета [39].

Целый ряд исследований изучали действие перорального применения Э/Д на липиды и маркеры гемостаза [40–44]. Выявлено, что пероральный прием Э/Д в целом положительно влияет на липидный профиль. Эта комбинация эффективно повышает липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Также были зафиксированы существенные улучшения в уровне общего холестерина, липопротеинов низ-

кой плотности (ЛПНП) и липопротеина (а) [44–46]. Э/Д, похоже, не оказывал отрицательного влияния на триглицериды. Таким образом, пероральный прием Э/Д может оптимизировать липидный профиль у женщин с нормальным уровнем триглицеридов [35].

Безопасность для сердечно-сосудистой системы исследовалась также в ряде публикаций [47, 48]. В частности, в двух статьях говорилось об эффективном влиянии Э/Д на суточное артериальное давление. По данным 24-часового мониторинга было показано, что комбинации Э/Д снижают артериальное давление [47]. Понижение АД, предположительно, вызывается эстрогенным компонентом, и дидрогестерон, обладающий нейтральным воздействием на сосуды, не ослабляет этот эффект. Принимая во внимание обратные результаты, полученные в исследовании WHI, проводившемся в популяции женщин, более 40% которых страдали первичной артериальной гипертензией, это следует рассматривать как важный факт для применения в клинической практике [13]. Этот факт важен, т.к. гипертензия – один из наиболее серьезных факторов риска инсульта. Данные позволяют предположить, что, как и другие МГТ, комбинации Э/Д не увеличивают риск геморрагического инсульта.

Считается, что оксид азота (NO) является наиболее важным эндогенным сосудорасширяющим соединением. Более того, NO обладает антиагрегантными, антипролиферативными, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами и, следовательно, участвует почти во всех подпроцессах атерогенеза. В нагрузочном эксперименте было продемонстрировано, что дидрогестерон и его главный метаболит 20 α -дигидро-дидрогестерон (DHD), обладающий выраженной активностью, не ослаблял такой эстрадиол-индуцированный благоприятный эффект, как повышение активности и экспрессии NO-синтазы [49]. МПА, наоборот, оказывал негативное действие на

этот параметр.

Шнайдер и др. изучили риск инфаркта миокарда, ишемического инсульта или венозной тромбоэмболии у пациенток, принимавших Э/Д, другую МГТ или не принимавших МГТ. При применении комбинации Э/Д не было отмечено нежелательного влияния на частоту случаев инфаркта миокарда или ишемического инсульта. Прием Э/Д не увеличивал риск сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с другими типами МГТ [48].

Несмотря на распространенное мнение, что женщины набирают вес при использовании МГТ, большинство исследований позволяют предположить, что женщины, использующие МГТ, набирают меньше веса или меньше жировой ткани, чем те, кто не использует МГТ

Известно, что пероральная МГТ увеличивает риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) [50, 51]. Появляются данные, позволяющие предположить, что риск ВТЭ зависит от дозы эстрогена [52]. Исследование ESTHER изучило различия в риске для конкретных комбинаций МГТ и способов введения [53]. Дидрогестерон не повышал риск ВТЭ, связанный с пероральным приемом эстрогена (ОР 0,9, 95% ДИ 0,4–2,3). Было показано, что другие прогестагены (ОР 3,9, 95% ДИ 1,5–10,0) дополнительно увеличивали риск ВТЭ, связанный с пероральным приемом эстрогена (ОР 4,2, 95% ДИ 1,5–11,6). Пероральный дидрогестерон в комбинации с трансдермальным эстрадиолом не приводил к увеличению ВТЭ в сравнении с пациентками, не использовавшими МГТ [53]. Это позволяет предположить, что дидрогестерон может являться предпочтительным прогестагеном с точки зрения риска тромбоэмболии.

Также было показано, что после 3-месячного периода приема комбинации «эстрадиол/дидрогестерон» значительно снижалась концентрация гомоцистеина, и к концу 6-месячного исследования этот эффект сохранялся [54]. В других ис-

следованиях были зарегистрированы сопоставимые результаты [55, 56].

Датское исследование остеопороза собрало данные 1006 женщин в возрасте 45–58, у которых менопауза наступила недавно. В отличие от исследования WHI, указанная выборка является репрезентативной для женщин, которые обычно начинают МГТ. Результаты этого рандомизированного клинического исследования показали, что через 10 лет у женщин был существенно снижен суммарный риск смерти, сердечной недостаточности и инфаркта миокарда. Не наблюдалось увеличения риска венозной тромбоземболии или инсульта [57].

Несмотря на распространенное мнение, что женщины набирают вес при использовании МГТ, большинство исследований позволяют предположить, что женщины, использующие МГТ, набирают меньше веса или меньше жировой ткани, чем те, кто не использует МГТ [58]. В исследованиях было показано, что у женщин, принимавших Э/Д, не наблюдалось соответствующих изменений, связанных с менопаузой (увеличение общей массы жировой ткани и сдвиг в сторону мужского типа распределения жировой ткани) [45, 59].

Дефицит эстрогенов в менопаузе связан со снижением чувствительности к инсулину, прогрессирующим с продолжительностью постменопаузы, а также со снижением толерантности к глюкозе и гиперинсулинемией. Использование МГТ приводило к снижению частоты случаев диабета на 35% и существенному снижению уровня глюкозы натощак у женщин с кардиологическими заболеваниями [60]. Мета-анализ базы литературных данных за почти 40 лет позволил заключить, что «МГТ снижает центральное ожирение, инсулинорезистентность, возникновение новых случаев диабета, уровни атерогенных липидов, артериальное давление, адгезивные молекулы и ряд факторов свертывающей системы крови у женщин без диабета и снижает инсулинорезистент-

ность и уровень глюкозы натощак у женщин с диабетом [61]». В продолжение этой темы было показано, что пероральный прием эстрадиола снижает уровень инсулина и глюкозы натощак, одновременно увеличивая чувствительность к инсулину. Исследования с использованием комбинаций Э/Д показали, что они могут обратить вызванные менопаузой изменения секреции инсулина [44, 62]. Сделан вывод о том, что дидрогестерон в составе МГТ не оказывает отрицательного влияния на положительный эффект эстрогена [45].

Влияние на молочную железу

Предполагается, что любое увеличение риска рака молочной железы при использовании МГТ является малым, с частотой случаев <1,0 на 1000 женщин за год использования [7, 63]. Исследование WHI показало увеличение риска рака молочной железы при использовании комбинированной МГТ (КЭЭ/МПА) [64], но существенное увеличение исчезло после того, как были внесены поправки на искажающие факторы для женщин, которые ранее не использовали МГТ [65]. У женщин, которые 5 лет получали только эстрогены, наблюдалось существенное снижение риска [66, 67]. Полученные результаты привели к повышению интереса к роли прогестагена и его влиянию на рак молочной железы.

Значимость прогестагенов в отношении пролиферации клеток молочной железы и метастазов подчеркивалась в целом ряде проведенных экспериментальных исследований [68–71]. Кроме воздействия на эпителиальные клетки молочной железы, представляется важным влияние прогестагенов на стромальные факторы. Существуют убедительные данные, что различные прогестагены, входящие в состав МГТ, способны по-разному влиять на молочную железу.

In vitro было изучено локальное образование в молочной железе самого активного эндогенного эстрогена, эстрадиола, синтезиру-

емого из менее активных предшественников [72]. Два типа культур клеток молочной железы, MCF-7 и T47-D, подвергали действию эстрогена в клинических условиях. Определялась степень ингибирования образования эстрадиола из эстрогена сульфата под действием дидрогестерона и его главного (и биологически активного) метаболита, 20 α -дигидро-дидрогестерона (DHD). Дидрогестерон, и в особенности DHD, уменьшал образование эстрадиола, ингибируя сульфатазу и 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназу. Эффект DHD, который также является прогестагеном, имеет особое значение, так как его концентрация в плазме намного выше, чем концентрация дидрогестерона.

Различные комбинации «эстроген/прогестаген» обладают разным влиянием не только на риск развития рака молочной железы, но и на другие побочные эффекты, связанные с молочной железой, такие, например, как болезненность молочных желез. Комбинации эстрадиола с дидрогестероном имеют благоприятный профиль в отношении масталгии.

Профиль риска таких прогестагенов, как прогестерон и дидрогестерон, может отличаться от профиля риска «синтетических» прогестинов, это в полной мере подтверждается результатами, полученными в ходе французского обширного когортного исследования E3N.

У пациенток, получавших дидрогестерон (в комбинации с эстрогеном, вводимым перорально или трансдермально), относительный риск составил 1,16 (95% ДИ: 0,94–1,43) по сравнению с женщинами, не получавшими МГТ. Имела место тенденция к повышению риска развития инвазивного рака молочной железы при длительном применении комбинаций «синтетических» прогестагенов, которые часто используются при МГТ [73]. Однако для комбинации «эстрадиол/дидрогестерон» тенденции к повышению риска развития ин-

вазивного рака с увеличением продолжительности терапии не наблюдалось ($p=0,16$). Еще раз необходимо подчеркнуть, что эффекты дидрогестерона и прогестерона очень похожи.

Положительные результаты, касающиеся влияния дидрогестерона на молочную железу, полученные в исследовании E3N, были воспроизведены в других проведенных обсервационных исследованиях [74, 75]. В обширном когортном исследовании на базе финской популяции, где проводилась оценка всех финских женщин старше 50 лет, которые получали комбинацию «эстрадиол/прогестаген» в течение не менее 6 месяцев ($n=221\ 551$), не наблюдалось повышенного риска развития рака молочной железы в случае применения дидрогестерона (ОР 1,13, 95% ДИ: 0,49–2,22) [74]. Другие прогестагены, наоборот, повышали риск при комбинировании их с эстрадиолом в последовательном режиме или в виде непрерывной терапии (ОР для >5 лет 1,78, 95% ДИ: 1,64–1,90 и 2,07, 95% ДИ: 1,84–2,30 соответственно). Аналогично последние экспертные оценки по Базе данных семейных врачей Великобритании (UK General Practitioners Research Data Base – GPRD) не выявили повышенного риска при применении комбинаций эстрадиола и дидрогестерона, хотя углубленные анализы в сравнении с другими прогестагенами еще не опубликованы [75].

Различные комбинации «эстроген/прогестаген» обладают разным влиянием не только на риск развития рака молочной железы, но и на другие, побочные эффекты, связанные с молочной железой, такие, например, как болезненность молочных желез. Комбинации эстрадиола с дидрогестероном имеют благоприятный профиль в отношении масталгии

Данные, полученные в исследованиях *in vitro*, позволяют предположить, что в отличие от некоторых

других прогестагенов прогестерон и дидрогестерон – отдельно или в комбинации с эстрадиолом – не оказывают пролиферативного эффекта на клетки рака молочной железы [76].

Учитывая вышесказанное, возможно предположить, что ультра-низкие дозы комбинации Э/Д в составе МГТ обладают оптимальным профилем безопасности для молочной железы.

Влияние на эндометрий

Известно, что низкодозовый непрерывный комбинированный режим МГТ связан с лучшим профилем кровотечений по сравнению со стандартными дозами [9]. Одной из вторичных целей двойного слепого многоцентрового рандомизированного исследования было установление профиля кровотечений, связанного с комбинацией Э 0,5/Д 2,5, который был оценен за период исследования в 12 месяцев в соответствии с требованиями Руководства Комитета по контролю за оборотом медицинской продукции, предназначенной для людей (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) [14]. Во всех группах вагинальные кровотечения были в целом слабыми, и у большинства женщин за все время исследования не наступало ни одного случая кровотечения. Тем не менее профиль кровотечений был несколько лучше в группе Э 0,5/Д 2,5, с меньшим числом дней с кровотечениями/мажущими выделениями на протяжении первых 8 циклов, чем в группе Э 1/Д 5. Общий процент отсутствия менструаций при приеме комбинации Э 0,5/Д 2,5 составлял 81% и увеличивался до 91% к 10–12-му месяцу.

Известно, что низкодозовый непрерывный комбинированный режим МГТ связан с лучшим профилем кровотечений по сравнению со стандартными дозами

Более четырех эпизодов кровотечения/мажущих выделений было зафиксировано только у од-

ной или двух женщин в каждой группе. Средний интервал времени без кровотечений составлял 259 ± 131 в группе Э 0,5/Д 2,5 и 223 ± 138 дней в группе Э 1/Д 5 [14].

Результаты открытого многоцентрового исследования подтверждают безопасность для эндометрия комбинированной МГТ сверхнизкими дозами с использованием 0,5 мг 17β -эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона у женщин в постменопаузе. После годового лечения у одной женщины (0,27%, 95% ДИ: 0,01–1,48%) развился неблагоприятный исход со стороны эндометрия в виде простой гиперплазии. Это находится в пределах диапазона рекомендаций СНМР для вынесения заключения о безопасности для эндометрия новых режимов МГТ, который требует, чтобы верхняя граница двустороннего 95% ДИ для частоты развития неблагоприятных исходов со стороны эндометрия не превышала 2% [77].

Таким образом, комбинированная МГТ ультранизкими дозами с использованием 0,5 мг 17β -эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона продемонстрировала безопасность для эндометрия у женщин в постменопаузе в соответствии с рекомендациями СНМР вместе с благоприятным паттерном развития аменореи и хорошей переносимостью терапии большинством женщин.

Заключение

Таким образом, исходя из вышесказанного, можно заключить, что ультранизкая доза комбинации 17β -эстрадиола с дидрогестероном в составе МГТ не только эффективно снижает вазомоторные симптомы, благотворно влияет на другие проявления климактерического синдрома и улучшает качество жизни женщин, но и обладает оптимальным профилем безопасности в отношении молочных желез и эндометрия, сердечно-сосудистой системы, а следовательно, удовлетворяет требованиям современных рекомендаций по ведению женщин в пост-менопаузе. ■

Список литературы

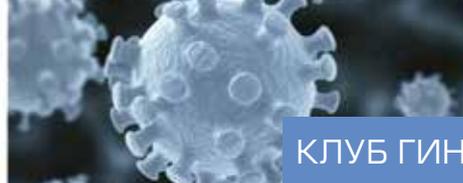
1. Stevenson J.C., Teter P., Lees B. 17 β -Oestradiol (1 mg/day) continuously combined with dydrogesterone (5, 10 or 20 mg/day) increases bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas*. – 2001; 38: 197–203.
2. Медицина климактерия. Под ред. В.П. Сметник. – М.: Литера, 2006. – 846 с.
3. Ouereux C., Pornel B., Bergeron C., Ferenczy A. Continuous combined hormone replacement therapy with 1 mg 17 β -oestradiol and 5 mg dydrogesterone (Femoston-conti): endometrial safety and bleeding profile. *Maturitas*. – 2006; 53: 299–305.
4. Bergeron C., Ferenczy A. Endometrial safety of continuous combined hormone replacement therapy with 17 β -oestradiol (1 or 2 mg) and dydrogesterone. *Maturitas*. – 2001; 37: 191–199.
5. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human. Core SmPC for Hormone Replacement Therapy. Updated: 2004.
6. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. – 2010; 17: 242–255.
7. Baber R.J., Panay N., Fenton A. The IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. – 2016; 19 (2): 109–150.
8. Ettinger B. Rationale for the use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. *Maturitas*. – 2007; 57: 81–84.
9. Van de Weijer P.H.M., Mattsson L.-A., Ylikorkala O. Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy. *Maturitas*. – 2007; 56: 231–248.
10. Johansen O.E., Ovigstad E. Rationale for low-dose systemic hormone replacement therapy and review of estradiol 0,5 mg/ NETA 0,1 mg. *Adv Ther*. – 2008; 25: 525–551.
11. Panay N., Ylikorkala O., Archer D.F., Gut R., Lang E. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric*. – 2007; 10: 120–131.
12. Gambacciani M., Cappagli B., Ciaponi M., Pepe A., Vacca F., Genazzani A.R. Ultra-low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas*. – 2008; 59: 2–6.
13. Mueck A.O., Seeger H., Buhling K.J. Use of dydrogesterone in hormone replacement therapy. *Maturitas*. – 2009; 65 (1): 51–60.
14. Stevenson J.C., Durand G., Kahler E. et al. Oral ultra-low-dose continuous combined hormone replacement therapy with 0,5 mg 17beta-oestradiol and 2,5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas*. – 2010; 67: 227–32.
15. Cieraad D., Conradt C., Jesinger D., et al. Clinical study comparing the effects of sequential hormone replacement therapy with oestradiol/dydrogesterone and conjugated equine oestrogen/norgestrel on lipids and symptoms. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2006; 274: 74–80.
16. Репина М.А. Проблемы менопаузального перехода: низкодозированная заместительная гормональная терапия микронизированным эстрадиолом в сочетании с дидрогестероном. *Фарматека*. – 2008; 14: 39–44.
17. Kok A.L., Burger C.W., van de Weijer P.H., et al. Micturition complaints in postmenopausal women treated with continuously combined hormone replacement therapy: a prospective study. *Maturitas*. – 1999; 31: 143–9.
18. Genazzani A.R., Stomati M., Valentino V., et al. Effect of 1-year, low-dose DHEA therapy on climacteric symptoms and female sexuality. *Climacteric*. – 2011; 14: 661–8.
19. Sturdee D.W., Panay N. Recommendations for the management of post-menopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. – 2010; 13: 509–22.
20. Sator P.G., Sator M.O., Schmidt J.B., et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the influence of a hormone replacement therapy on skin aging in postmenopausal women. *Climacteric*. – 2007; 10: 320–34.
21. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.П. Проблемы климактерия и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе с использованием препарата «Фемостон (1/5)». *РМЖ*. – 2003. – 14. – 808.
22. Utian W.H. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. *Health Qual Life Outcomes*. – 2005; 3: 47–56.
23. Rödröm K., Bengtsson C., Lissner L., Milsom I., Sundh V., Björkelund C. A longitudinal study of the treatment of hot flashes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause*. – 2002; 9: 156–161.
24. Santoro N. Symptoms of menopause: hot flashes. *Clin Obstet Gynecol*. – 2008; 51: 539–548.
25. AACE Menopause Guidelines Revision Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocr Pract*. – 2006; 12: 315–337.
26. Manson J.E., Hsia J., Johnson K.C. et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N. Engl J. Med*. – 2003; 349: 523–534.
27. Notelovitz M., Lenihan J.P., McDermott M., Kerber I.J., Nanavati N., Arce J. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*. – 2000; 95: 726–731.
28. Notelovitz M., Mattox J.H. Suppression of vasomotor and vulvovaginal symptoms with continuous oral 17beta-estradiol. *Menopause*. – 2000; 7: 310–317.
29. Pauline M.M. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause*. – 2008; 15 (5): 848–856.
30. Jackson R.D., Wactawski-Wende J., LaCroix A.Z. et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2006; 21: 817–28.

31. Christenson E.S., Jiang X., Kagan R., et al. Osteoporosis management in postmenopausal women. *Mineiva Ginecologica*. – 2012; 64: 181–94.
32. Tobias J.H., Clarke S., Mitchell K., et al. Analysis of the contribution of dydrogesterone to bone turnover changes in postmenopausal women commencing-hormone replacement therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2001; 86: 1194–8.
33. Lippuner K., Haenggi W., Birkhaeuser M.H., et al. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormonereplacement therapy with 17beta-estradiol and dydrogesterone. *Journal of Bone and Mineral Research*. – 1997; 12: 806–12.
34. Lees B., Stevenson J.C. The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17beta and dydrogesterone. *Osteoporos Int*. – 2001; 12 (4): 251–8.
35. Stevenson J.C., Panay N., Pexman-Fieth C. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: Review of efficacy and safety. *Maturitas*. – 2013; 76: 10–21.
36. Ettinger B., Genant H.K., Steiger P. et al. Low-dosage micronized 17β-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1992; 166 (2): 479–488.
37. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*. – 2002; 288: 321–333.
38. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. – 2004; 291: 1701–1712.
39. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation*. – 2007; 115: 1481–1501.
40. Stevenson J.C., Rioux J.E., Komer L. et al. 1 and 2 mg 17beta-estradiol combined with sequential dydrogesterone have similar effects on the serum lipid profile of postmenopausal women. *Climacteric*. – 2005; 8: 352–9.
41. Kwok S., Charlton-Menys V., Pemberton P., et al. Effects of dydrogesterone and norethisterone, in combination with oestradiol, on lipoproteins and inflammatory markers in postmenopausal women. *Maturitas*. – 2006; 53: 439–46.
42. Pornel B., Chevallier O., Netelenbos J.C. Oral 17beta-estradiol (1 mg) continuously combined with dydrogesterone improves the serum lipid profile of postmenopausal women. *Menopause*. – 2002; 9: 171–8.
43. Gelfand M., Fugere P., Bissonnette F. Cardiovascular risk factors during sequentially combined 17beta-oestradiol and dydrogesterone (Femoston), results from a one-year study in postmenopausal women. *Maturitas*. – 1997; 26: 125–32.
44. Godsland I.F., Manassiev N.A., Felton C.V., et al. Effects of low and highdose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. – 2004; 60: 541–9.
45. Manassiev N.A., Godsland I.F., Crook D., et al. Effect of postmenopausal oestradioland dydrogesterone therapy on lipoproteins and insulin sensitivity, secretionand elimination in hysterectomised women. *Maturitas*. – 2002; 42: 233–42.
46. М.А. Геворкян, И.Б. Манухин, В.В. Казенашев. Опыт применения гормонотерапии при климактерических расстройствах. *Фарматека*. – 2006; №2 (117): 5–7.
47. Kaya C., Cengiz S.D., Cengiz B., et al. Long-term effects of low-dose 17beta-estradiol plus dydrogesterone on 24-h ambulatory blood pressure in healthy postmenopausal women: a 1-year, randomized, prospective study. *Gynecological Endocrinology*. – 2007; 23 (Suppl. 1): 62–7.
48. Schneider C., Jick S.S., Meier C.R. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric*. – 2009; 12: 445–53.
49. Simoncini T., Caruso A., Giretti M.S. et al. Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite, 20-alpha-dihydrodydrogesterone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *Fertil Steril*. – 2006; 86: 1235–1242.
50. Daly E., Vessey M.P., Hawkins M.M., et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet*. – 1996; 348: 977–80.
51. Cushman M., Kuller L.H., Prentice R. et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *The Journal of the American Medical Association*. – 2004; 292: 1573–80.
52. Renoux C., DellAniello S., Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *Journal of Thrombosisand Haemostasis*. – 2010; 8: 979–86.
53. Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G. et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. – 2007; 115: 840–5.
54. Mijatovic V., Kenemans P., Netelenbos C. et al. Postmenopausal oral 17beta-estradiol continuously combined with dydrogesterone reduces fasting serum homocysteine levels. *Fertil Steril*. – 1998; 69: 876–882.
55. Chiantera V., Sarti C.D., Fornaro F. et al. Long-term effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on plasma homocysteine levels. *Menopause*. – 2003; 10: 286–291.
56. Smolders R.G., de Meer K., Kenemans P., Teerlink T., Jakobs C., van der Mooren M.J. Hormone replacement influences homocysteine levels in the methionine-loading test: a randomized placebo controlled trial in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2004; 117: 55–59.
57. Schierbeck L.L., Rejnmark L., Tofteng C.L. et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *British Medical Journal*. – 2012; 345: e6409.
58. Santen R.J., Allred D.C., Ardoin S.P. et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2010; 95: 1–66.

59. Hanggi W., Lippuner K., Jaeger P., et al. Differential impact of conventional oral or transdermal hormone replacement therapy or tibolone on body composition in postmenopausal women. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. – 1998; 48: 691–9.
60. Kanaya A.M., Herrington D., Vittinghoff E., et al. Glycemic effects of post-menopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement-Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. – 2003; 138: 1–9.
61. 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, Obesity and Metabolism*. – 2006; 8: 538–54.
62. Sztefko K., Rogatko I., Milewicz T., et al. Effect of hormone therapy on the enteroinsular axis. *Menopause*. – 2005; 12: 630–8.
63. Sturdee D.W., Pines A., Archer D.F., et al. Updated IMS recommendations on post-menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. – 2011; 14: 302–20.
64. Chlebowski R.T., Hendrix S.L., Langer R.D., et al. Influence of estrogen plus progestin breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *The Journal of the American Medical Association*. – 2003; 289: 3243–53.
65. 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; 55: 103–15.
66. Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R., et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*. – 2004; 291: 1701–12.
67. Anderson G.L., Chlebowski R.T., Aragaki A.K., et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomized placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*. – 2012; 13: 476–86.
68. Krämer E., Seeger H., Krämer B., Wallwiener D., Mueck A.O. The effects of progesterone and synthetic progestogens on growth factor and estradiol treated human cancerous and non-cancerous breast cells. *Menopause*. – 2005; 12: 468–474.
69. Seeger H., Rakov V., Mueck A.O. Dose dependent changes of the ratio of apoptosis to proliferation by norethisterone and medroxyprogesterone acetate in human breast epithelial cells. *Horm Metab Res*. – 2005; 37: 468–473.
70. Krämer E., Seeger H., Krämer B., Wallwiener D., Mueck A.O. Characterization of the stimulatory effect of medroxyprogesterone acetate and chlormadinone acetate on growth factor treated normal human breast epithelial cells. *J. Steroid Biochem Mol Biol*. – 2006; 98: 174–178.
71. Seeger H., Wallwiener D., Mueck A.O. Effects of estradiol and progestogens on TNF-alpha induced changes of biochemical markers for breast cancer growth and metastasis. *Gynecol Endocrinology*. – 2008; 24: 576–579.
72. Chetrite G.S., Thole H.H., Philippe J.C., Pasqualini J.R. Dydrogesterone (Duphaston) and its 20-dihydro-derivative as selective estrogen enzyme modulators in human breast cancer cell lines. Effect on sulfatase and on 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Anticancer Res*. – 2004; 24: 1433–1438.
73. 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; 107: 103–111.
74. Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol*. – 2009; 113: 65–73.
75. Schneider C., Jick S.S., Meier C.R. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric*. – 2009; 1–11 ([Epub ahead of print]).
76. Franke H.R., Vermes I. Differential effects of progestogens on breast cancer celllines. *Maturitas*. – 2003; 46 (Suppl. 1): 55–8.
77. Bergeron C., Nogales F.F., Rechberger T. et al. Ultra-low-dose continuous combined hormone replacement therapy with 0,5 mg 17beta-oestradiol and 2,5 mg dydrogesterone: protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas*. – 2010; 66 (2): 201–205.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №2, 2017 г., стр. 92–99.

Публикация статьи осуществлена при поддержке компании Абботт



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

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



Е.Ю. Антропова – доцент кафедры акушерства и гинекологии
КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань

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

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

E.Yu. Antropova – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology

Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan

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

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

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

Введение

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

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

На данный момент существует три группы методов, на основании которых можно получить достаточную информа-

цию о функциональном состоянии яичников: пассивные, функциональные и инструментальные [4, 5].

В опубликованном информативном письме «Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века» под редакцией В.Е. Радзинского (2015) определены категории женщин, которым необходима оценка ОР: в возрасте 30 лет и старше; с операциями на органах малого таза в анамнезе (резекция, овариэктомия, удаление или перевязка маточных труб); с бесплодием неясного генеза; с отягощенным семейным анамнезом (ранняя менопауза у матери); перенесшие химиотерапию и/или лучевую терапию в прошлом; нуждающиеся во вспомогательных репродуктивных технологиях; заядлые курильщицы; подвергшиеся воздействию профессиональных вредностей [6].

Методы оценки овариального резерва

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

Общепризнанный мировой стандарт оценки функционального ОР включает:

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

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

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

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

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

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

Причинами сниженного ОР могут быть как физиологические изменения, так и патологические состояния. К патологическим причинам снижения ОР относятся воспалительные и инфекционные заболевания, кисты яичников и оперативные вмешательства на яичниках, эмболизация маточных артерий (ЭМА), интоксикации различной этиологии. Потенци-

ально обратимые причины низкого ОР должны быть устранены, особенно у молодых женщин. Для сохранности ОР у пациенток, требующих оперативного вмешательства, целесообразно максимально сохранить здоровую ткань яичника в любом объеме, отказаться от использования моно- и биполярной коагуляции, вызывающей наиболее глубокую деструкцию овариальной ткани [15].

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

Оценка овариального резерва у пациенток с миомой матки

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

В настоящее время ЭМА рассматривают как самостоятельный и достаточно эффективный метод лечения больных миомой матки [18–20]. В течение длительного времени предполагалось, что ЭМА может применяться для лечения миомы матки только у женщин с реализованной репродуктивной функцией или незаинтересованных в беременности. В основу этого мнения легли представления об отрицательном ишемическом влиянии ЭМА на состояние неизмененного миометрия, в резуль-



тате которого может наступить нарушение его функциональной способности, и о риске непреднамеренной ЭМА с развитием аменореи [21].

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

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

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

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

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

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

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

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

Российские исследования по данной теме немногочисленны и проведены на небольших выборках. Заслуживает внимания исследование Г.А. Грачева (2012), в котором установлено, что у больных, перенесших ЭМА, концентрация ингибина В была снижена более чем в 7,5 раза по сравнению с таковым у женщин аналогичного возраста с сохраненным ритмом менструа-

ции, а уровень АМГ – более чем в 3,5 раза. При определении содержания аутоантител к овариальному антигену данный параметр был позитивен у 81% пациенток. Полученные результаты позволили предположить наличие у пациенток, перенесших ЭМА, преждевременную недостаточность функции яичников аутоиммунного генеза [31].

Заключение

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

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

Конфликт интересов отсутствует. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ. Мать и дитя», Т. 2, №1, 2019 г., стр. 51–54.

Оптимизация перинатальных исходов, снижение частоты осложнений беременности и врожденных пороков развития плода в результате профилактики гиповитаминозов и дефицита микроэлементов с использованием витаминно-минеральных комплексов



В.Н. Прилепская – заслуженный деятель науки РФ, профессор ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, г. Москва

Потребность организма женщины в витаминах, макро- и микроэлементах во время беременности значительно возрастает, при этом обеспеченность организма беременной необходимыми для нормальной жизнедеятельности микронутриентами является важнейшим фактором, способствующим физиологическому течению беременности и нормальному развитию плода. Большинство витаминов участвуют в метаболизме в качестве коферментов, некоторые из них являются предшественниками гормонов (витамины А и D) или антиоксидантами (витамины С и Е) [1, 3, 12, 18, 22]. Отсутствие адекватного поступления витаминов, макро- и микроэлементов в организм обуславливает нарушение обменных процессов, иммунной реактивности, роста и регенерации тканей, репродуктивной функции и приводит к развитию гиповитаминоза и дефицита минералов [5, 11, 13].

Дефицитные состояния способствуют осложненному течению беременности и родов, нарушению формирования плаценты, повышают риск перинатальной патологии, являются одной из причин недоношенности, врожденных уродств, нарушений ранней неонатальной адаптации и формирования отклонений в физическом и умственном развитии детей на этапе постнатального онтогенеза [1, 6, 8, 10, 17]. В первом триместре беременности дефицит витаминов и микроэлементов может приводить к аномалиям развития плода вплоть до его гибели. Во втором и третьем триместрах беременности недостаток витаминов часто приводит к нарушению формирования органов и вызывает проблемы в работе сердечно-сосудистой, нервной,

эндокринной, пищеварительной систем у ребенка [1, 8, 10, 14, 19, 20]. Эффективная профилактика пороков развития подразумевает применение комплекса мер, среди которых немаловажное значение имеют сбалансированное питание и адекватное обеспечение витаминами и микроэлементами [7, 8, 9, 17, 23].

У беременных женщин норма потребления витаминов примерно на 25% выше, чем у женщин детородного возраста. Фактически ни одна из современных российских женщин не вступает в беременность, имея в организме «полный запас» всех необходимых витаминов и минералов. Вне зависимости от возраста, места проживания, уровня доходов, профессии, социального положения каждая буду-

щая мама страдает от частичной нехватки того или иного витамина или минерала. У большинства беременных (70–80%) обнаруживается сочетанный дефицит трех и более витаминов. Исследования Института питания РАМН свидетельствуют о широком распространении дефицита витаминов и микроэлементов среди беременных женщин во всех регионах нашей страны: дефицит витаминов группы В выявляется у 20–100% обследованных, аскорбиновой кислоты – у 13–50%, каротиноидов – у 25–94% при относительно хорошей обеспеченности витаминами А и Е [2, 3, 6, 7, 14].

Среди беременных женщин, не принимавших витаминно-минеральных комплексов в течение беременности, выявлена недоста-



точная обеспеченность фолиевой кислотой, цианокобаламином, тиамином, рибофлавином, пиридоксином, витамином А, витамином Е, железом, магнием, цинком и кальцием. Восполнить дефицит витаминов с помощью пищевой коррекции практически невозможно, поэтому возникает необходимость восполнения витаминной недостаточности современными витаминно-минеральными комплексами [3, 13, 14, 15].

Было отмечено, что у женщин, принимающих витаминно-минеральные комплексы с первого триместра беременности, риск макросомии плода на 5,2% ниже по сравнению с женщинами, не получавшими витаминно-минеральных комплексов на ранних сроках беременности [12, 13], чем развеяны опасения о возможном влиянии приема витаминно-минеральных комплексов на развитие макросомии плода.

Согласно рекомендациям Минздрава России, витаминотерапию проводят при прегравидарной подготовке, нормальном и осложненном течении беременности, физиологическом и осложненном послеродовом периоде [4, 8, 16, 21].

Период подготовки к зачатию требует назначения витаминно-минеральных комплексов, так как именно этот период задает оптимальную программу развития будущего ребенка. Необходимо принимать витаминно-минеральные комплексы постоянно на протяжении всей беременности, а также в период кормления грудью.

При подборе витаминно-минеральных комплексов следует учитывать особенности рациона питания беременной и кормящей женщины для исключения поступления в организм избыточных количеств витаминов (в первую очередь кумулятивных) и минералов [2, 4, 9, 14].

Учитывая дискуссии о целесообразности применения витаминно-минеральных комплексов во время беременности, о начале их приема и длительности применения во время беременности, о

влиянии на течение беременности и плод, мы инициировали проведение широкомасштабного исследования влияния применения витаминно-минеральных комплексов на течение беременности, ее осложнения, исход беременности и состояние плода и ребенка.

Для проведения работы из всех витаминно-минеральных комплексов, существующих на фармацевтическом рынке, свой выбор мы остановили на лекарственном препарате с наиболее сбалансированным составом, специально разработанным для беременных женщин, – Витрум Пренатал Форте, который уже в течение 15 лет успешно применяется в практике врачей акушер-гинекологов.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности витаминно-минерального комплекса Витрум Пренатал Форте в профилактике гиповитаминозов и дефицита минеральных веществ при беременности для улучшения материнских и перинатальных исходов.

Наблюдательная программа «Прогностик» проводилась с сентября 2013 г. по январь 2016 г., ее клинический этап проходил в течение 18 месяцев (февраль 2014 – июль 2015) в 33 городах 7 регионов России под руководством ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, главный исследователь В.Н. Прилепская.

В программу «Прогностик» были включены 5421 беременных пациенток под наблюдением 678 врачей акушер-гинекологов.

Проведено клиническое и лабораторное обследование 5421 беременных (факт беременности был подтвержден при первой явке лабораторными и/или инструментальными методами). В ходе клинического наблюдения у беременных изучали соматический и акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности, родов и послеродового периода, проводили анализ состояния новорожденного при рождении, а также в течение раннего неонатального периода.

Проводилось общее объективное исследование (общее состояние, температура тела, антропометрические данные, состояние кожных покровов, наличие расширения вен, наличие отеков, состояние молочных желез, щитовидной железы; обследование органов дыхания, кровообращения, пищеварения, мочевыводящей системы) и специальное акушерское исследование. При каждой явке беременной контролировали массу тела, определяли ИМТ (индекс массы тела), измеряли окружность живота и высоту дна матки, проводили аускультацию сердцебиения плода акушерским стетоскопом. Комплексное клинико-лабораторное обследование также включало: клинический анализ крови и мочи, определение группы крови и резус-фактора, биохимический анализ крови, исследование системы гемостаза (коагулограмму), биохимический скрининг уровней сывороточных маркеров (РАРР-А и ?-ХГ) в 11–14 недель беременности, серологическую диагностику TORCH-инфекций с определением в крови специфических антител класса IgG и IgM, анализ микрофлоры влагалища и цервикального канала. Ультразвуковой скрининг проводили в сроке беременности 11–14 недель; 18–22 недели; 30–34 недели с доплерометрией с оценкой соответствия размеров плода срокам гестации. Для наблюдения за состоянием плода с 33 недель беременности применяли кардиотокографию.

Все пациентки принимали препарат Витрум Пренатал Форте по 1 таблетке в сутки перорально, после завтрака. Прием препарата беременные начинали с момента постановки на учет и продолжали его до родоразрешения. Длительность курса приема препарата в среднем составила 32 недели.

Все дети сразу после рождения были осмотрены неонатологом, определяли оценку их состояния по шкале Апгар, массу, рост, окружности головки и грудной клетки. Оценку показателей физического развития новорожденных

проводили с применением популяционных нормативов.

Статистический анализ проводили с использованием общепринятых статистических и описательных методов, для сравнения групп данных (частоты осложнений беременности и частоты ВПР с данными Росстата) в исследовании «Прогностик» использовали тест Хи-квадрат Пирсона.

Возраст обследованных пациенток колебался от 18 лет до 43 лет, средний возраст составил 28,0 лет; первородящих было 3280 (60,5%), повторнородящих – 2141 (39,5%). В исследование были включены 20 случаев многоплодной беременности (19 двоен и 1 тройня).

385 (7,1%) женщин получали Витрум Пренатал Форте в качестве прегравидарной подготовки и продолжили прием препарата во время беременности. Проведенный анализ длительности приема Витрум Пренатал Форте при беременности показал, что 4769 (88,0%) беременных получали препарат в течение I–III триместров, средняя длительность приема составила 32 недели.

После окончания исследования прием Витрум Пренатал Форте в периоде лактации продолжили 3284 (60,9%) пациенток.

Анализ массо-ростовых отношений у обследованных беременных не выявил отклонений от популяционных норм. Массу тела пациенток оценивали при первых трех посещениях врача женской консультации. Общая прибавка массы тела в течение беременности составила в среднем 11,6 кг (от 2,1 до 19,5 кг), с увеличением среднего индекса массы тела (ИМТ) с 22,9 до 26,3.

Данные показатели являются физиологическими и доказывают положительное влияние препарата Витрум Пренатал Форте на набор веса во время беременности. Витрум Пренатал Форте содержит микроэлемент хром, который модулирует уровень глюкозы в крови. Хром стимулирует связывание инсулина с клетками, способствует увеличению числа рецепторов к инсулину и активации рецепторов ин-

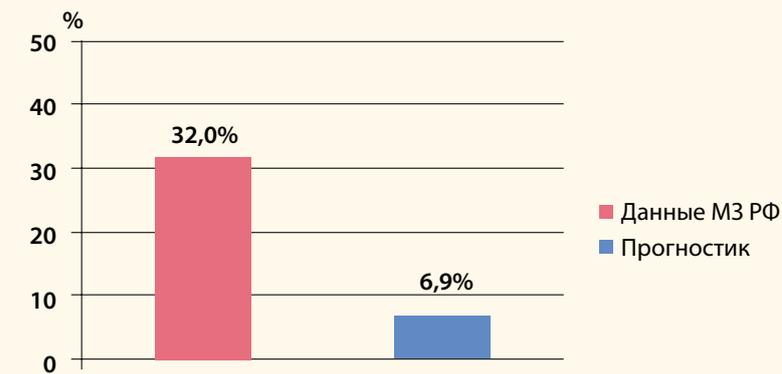


Рисунок 1. Частота развития анемии у беременных [25]

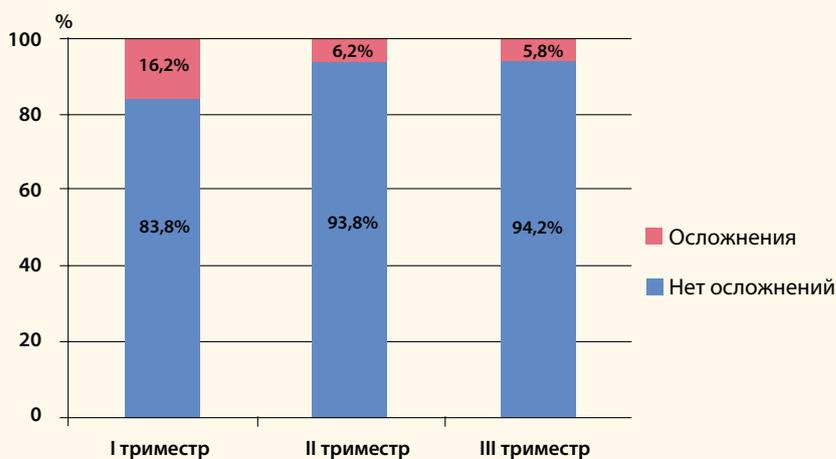


Рисунок 2. Частота осложнений беременности по триместрам

сулина, что в целом приводит к увеличению чувствительности клеток к инсулину. Хронический дефицит хрома у матери нарушает липидный обмен и увеличивает степень висцерального ожирения [24].

Наиболее частым осложнением беременности является анемия, по данным Минздрава Российской Федерации, анемией страдает до 32% беременных женщин [25]. Анемия (снижение уровня гемоглобина <110 г/л) была диагностирована у 76 (1,4%) пациенток при первом посещении женской консультации, у 227 (4,4% от сдавших анализ крови) – при втором посещении и у 348 (6,6% от сдавших анализ крови) – при третьем посещении.

При применении Витрум Пренатал Форте анемия у беременных развивалась только в 6,9% случаев, что в 4,6 раз меньше, чем средний показатель по Российской Федерации.

Такое значимое снижение частоты развития анемии обусловлено

тем, что Витрум Пренатал Форте содержит 60 мг железа, а также полный комплекс синергистов железа (витамин С, медь, цинк, кальций, марганец), прием которых является важным фактором профилактики железодефицитной анемии в период беременности.

Анализ течения беременности у обследованных пациенток показал статистически значимое ($p < 0,001$) снижение частоты осложнений беременности от I к III триместрам: так, в I триместре частота осложнений (ранний токсикоз, угроза прерывания беременности) составила 16,2%, во II триместре (угроза прерывания беременности и преждевременных родов, плацентарная недостаточность) – 6,2%, в III триместре (угроза преждевременных родов, преэклампсия, плацентарная недостаточность, СЗРП) – 5,8% (рис. 2).

Анализ исходов беременности у обследованных пациенток показал, что роды были своевремен-



ными (37–41 нед.) у 5201 (96,44%) беременных, преждевременными (24 нед. – 36 нед. 6 дней) – у 153 (2,84%), запоздалыми (на 42 нед.) – у 27 (0,50%) беременных.

В 5 (0,09%) случаях беременность закончилась самопроизвольным прерыванием в I–II триместрах, в 3 (0,06%) случаях – неразвивающейся беременностью, в 4 (0,07%) случаях беременность была прервана по медицинским показаниям, в том числе в 3 случаях показанием к прерыванию стали врожденные пороки развития (ВПР) плода. Средний срок родоразрешения всех пациенток без учета самопроизвольных абортов, случаев замершей беременности или прерывания по медицинским показаниям составил 39 недель (от 24 до 42 недель); средний срок беременности при преждевременных родах – 36 нед. Кесарево сечение было произведено 925 (17,1%) пациенткам, включенным в исследование. Показаниями для кесарева сечения явились в основном акушерские осложнения (рубец на матке, аномалии родовой деятельности, тазовое предлежание плода, предлежание плаценты, преэклампсия, гипоксия плода и др.).

По результатам анализа данных клинического исследования «ПРОГНОСТИК», преждевременные роды развивались в 1,5 раза реже,

Таблица 1. Анализ исходов беременности

Исход беременности	Данные МЗ РФ ²⁵	Данные по результатам исследования ПРОГНОСТИК
Роды в срок	92,1%	96,4%
Преждевременные роды	4,2%	2,8%
Преждевременные роды	3,7%	0,2%

Таблица 2. Количество детей по критерию недоношенности, родившихся в программе «Прогностик»

Критерий недоношенности	Количество детей	%
Доношенные (37–41 недель)	5203	96,7%
Недоношенные (24–36 недель)	149	2,8%
Переношенные (на 42 неделе)	27	0,5%

а аборт – в 16,8 раза реже, чем в популяции [25]. Роды в срок зафиксированы у 96,4% пациенток (в популяции этот показатель 92,1%), преждевременные роды у 2,8% (в популяции 4,2%), а аборт только у 0,2% (в популяции 3,7%) (табл. 1).

Особенности внутриутробного развития являются определяющими в формировании адаптационных способностей новорожденного и состояния здоровья в целом. По данным исследования родилось 5379 живых детей, из которых 5203 детей родились доношенными (в сроке 37–41 нед.), 149 детей родились недоношенными (в сроке 24 нед. – 36 нед. 6 дней) и 27 – переношенными (на 42 нед.) (табл. 2).

Для оценки состояния новорожденных были проанализиро-

ваны масса при рождении, рост, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни и структура заболеваемости новорожденных. Масса доношенных новорожденных составила 3460±146 г, недоношенных – 2460±366 г, переношенных – 3627±132 г.

Частота рождения крупного плода (>4000 г) среди доношенных и переношенных детей составила 8,6%, что соответствует популяционному уровню. По данным разных авторов частота рождения крупных детей в мире составляет в среднем 8–12% к общему числу родов [27].

Признаки синдрома задержки роста плода I степени были выявлены у 3,4% новорожденных, что значительно меньше, чем в популяции (от 6,5% до 31%) [28].

Таблица 3. Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1 и 5 минутах в зависимости от длительности применения препарата Витрум Пренатал Форте

Параметр*	Не более 22 недель		Более 22 недель	
	Апгар 1**	Апгар 2**	Апгар 1	Апгар 2
n	281	281	5098	5098
Min	5,0	6,0	1,0	1,0
Q1	7,0	8,0	8,0	8,0
Me	8,0	9,0	8,0	9,0
M	7,8	8,5	7,9	8,6
Q3	8,0	9,0	8,0	9,0
Max	9,0	10,0	9,0	10,0
IQR	1,0	1,0	0,0	1,0

* IQR – Interquartile range (Интерквартильный размах – разность между первой и третьей квартилями: Q1–Q3); Max – Максимум (максимальное значение); Me – Медиана; Min – Минимум (минимальное значение); n – Количество наблюдений; Q1 – Нижний квартиль (часть набора данных с наиболее низкими значениями); Q3 – Верхний квартиль (часть набора данных с наиболее высокими значениями).

** **Примечание:** Апгар 1 – оценка на 1 минуте; Апгар 2 – оценка на 5 минуте.

Средняя оценка по шкале Апгар у всех новорожденных составила на 1 минуте жизни 8 баллов, на 5 минуте жизни – 9 баллов, что соответствует хорошему состоянию ребенка.

Следует отметить, что при увеличении длительности приема беременными Витрум Пренатал Форте более 22 недель показатель М (среднее арифметическое) оценки по шкале Апгар на 1 и на 5 минутах жизни возрастает и составляет 7,9 и 8,6 баллов соответственно, тогда как при приеме препарата длительностью до 22 недель – 7,8 и 8,5 баллов соответственно (табл. 3).

Выводы

Применение у беременных и родильниц витаминно-минеральных комплексов имеет не только большое значение при гиповитаминозе и недостатке минералов, но является методом профилактики различных осложнений беременности (угрозы прерывания, ранних токсикозов, плацентарной недостаточности, преэклампсии, инфекционных заболеваний и т.д.) [1, 2, 4, 19, 20].

Программа «Прогностик» стала первым в Российской Федерации такого рода масштабным исследо-

ванием влияния витаминно-минеральных комплексов на течение и исходы беременности, частоту развития осложнений, состояние плода и ребенка, проведенным с участием 5421 беременных, находившихся под наблюдением 678 врачей акушер-гинекологов.

Полученные результаты проведенного наблюдательного исследования подтвердили, что регулярный прием сбалансированных витаминно-минеральных комплексов способствует физиологическому протеканию беременности, снижает вероятность возникновения анемии и частоту развития других осложнений беременности, а их компоненты способствуют полноценному росту и развитию плода, снижают частоту врожденных пороков развития в популяции, способствуют рождению здорового потомства.

Подтвердилось отсутствие возможного влияния витаминно-минеральных комплексов на развитие макросомии плода.

Было отмечено, что у женщин, принимающих витаминно-минеральные комплексы с первого триместра беременности, на 5,2% снижается риск макросомии плода по сравнению с женщинами, не полу-

чавшими витаминно-минеральных комплексов на ранних сроках беременности [12, 13].

Полученные в исследовании результаты назначения витаминно-минеральных комплексов показали, что у обследованных беременных, принимавших Витрум Пренатал Форте, было выявлено значительно меньше патологии, чем в популяции. Кроме того, подтверждена эффективность Витрум Пренатал Форте в профилактике наиболее частых осложнений беременности, включая анемию, а также высокий уровень безопасности препарата.

Анализ исходов беременности у обследованных пациенток показал, что у включенных в наблюдение женщин снижалась частота преждевременных родов и аборт.

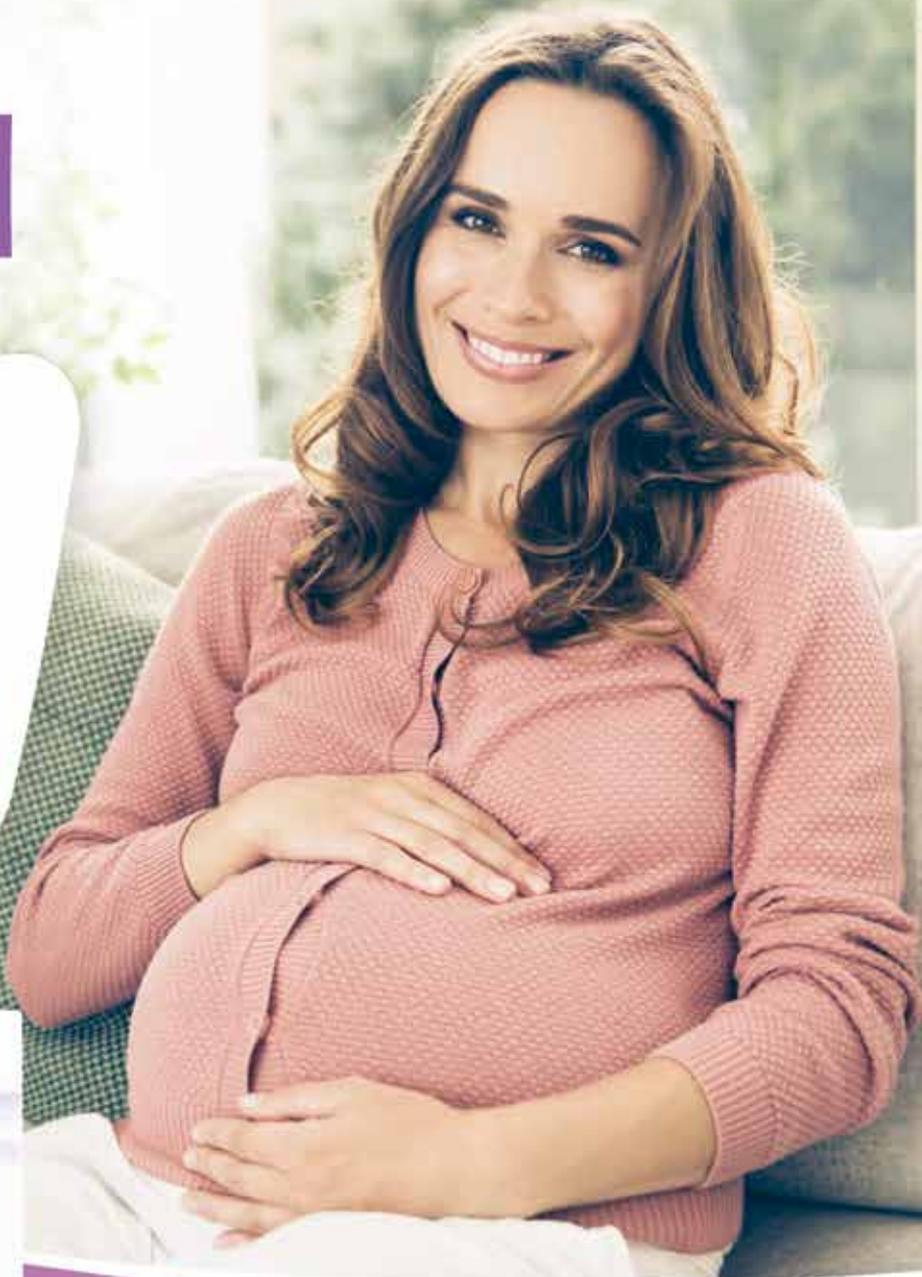
Таким образом, применение сбалансированных витаминно-минеральных комплексов, в частности Витрум Пренатал Форте, при планировании беременности, в период гестации и после родов является в современных условиях необходимым и обязательным компонентом рациональной тактики ведения женщин, позволяющим снизить количество осложнений и оптимизировать перинатальные исходы. ■

Список литературы

1. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. Потриместровый подход к назначению витаминно-минеральных комплексов на основе систематического анализа биологической значимости витаминов и микроэлементов в системе мать–плацента–плод // Гинекология. – 2010. – №6. – С. 24–33.
2. Доброхотова Ю.Э., Джобавя Э.М., Степанян А.В. Рациональная витаминотерапия в группах риска по развитию акушерских осложнений. // Гинекология. – 2011. – №1. – С. 50–53.
3. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витамины в питании беременных // Гинекология. – 2002. – №1. – С. 7–12.
4. Прилепская В.Н., Короткова Н.А. Применение витаминно-минеральных комплексов при подготовке к зачатию, во время беременности и после родов. // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №51. – С. 24–28.
5. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 968 с.
6. Серов В.Н., Баранов И.И. Применение витаминных комплексов при беременности и лактации // Русский медицинский журнал. – 2005. – №7. – С. 476–477.
7. Серов В.Н., Твердилова М.А., Тютюнник В.Л. Профилактика витаминного дефицита в перинатальном периоде // Русский медицинский журнал. – 2010. – №19. – С. 1191–1195.
8. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Власов Р.С. Прегравидарная подготовка, беременность и лактация: особенности применения антиоксидантов, витаминов и минералов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10. – №1. – С. 91–94.
9. Стрижаков А.Н., Буданов П.В. Синергичная витаминотерапия – основа оптимизации прегравидарной подготовки и ведения беременных // Вопросы гинекологии, перинатологии и педиатрии. – 2006. – Т. 5. – №3. – С. 5–14.
10. Торшин И.Ю., Громова О.А., Рудаков К.В. Клиническая и молекулярная фармакология фолиевой кислоты. Фолаты для беременных – все точки над «i»: лекция // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. – 2010. – Т. 3. – №1. – С. 38–47.
11. Тютюнник В.Л., Якунина Н.А., Щетинина Н.С. Профилактика гиповитаминоза в акушерской практике // Русский медицинский журнал. – 2006. – №8. – С. 1315–1319.

VITRUM® Prenatal *Plus*

Здоровье
МАЛЫША
и МАМЫ
в плюс!



made in USA



японский кон-
троль качества



на рынке
витаминов



1 таблетка
в день

- ♥ для правильного развития плода
- ♥ для профилактики железодефицитной анемии
- ♥ для снижения риска развития дефицита йода
- ♥ для хорошего самочувствия мам (планирующих беременность, беременных и кормящих)

Рекомендации по применению ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ПЛЮС: беременным и кормящим женщинам принимать по 1 таблетке в день во время еды. **Противопоказания:** индивидуальная непереносимость компонентов. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом. Женщинам с заболеваниями щитовидной железы проконсультироваться с врачом-эндокринологом. **Изготовитель:** «Eagle Nutritional, Inc.», 111 Commerce Road, Carlstadt, NJ 07072, USA (США).

www.vitrum-plus.kz

RU 77.99.11.003.E.003856.08.17 от 31.08.2017 г.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.



Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей:
ТОО «Такеда Казахстан», г. Алматы, ул. Шашкина 44, тел: +7 (727) 244-40-04, E-mail: DSO-KZ@takeda.com



12. Ших Е.В., Гребенщикова Л.Ю. Витаминотерапия в период беременности: целесообразность и эффективность. // Гинекология. – 2009. – №6. – С. 16–20.
13. Ших Е.В., Гребенщикова Л.Ю. Профилактика гиповитаминоза у беременных // Гинекология. – 2011. – №5. – С. 59–64.
14. Ших Е.В., Ильенко Л.И. Клинико-фармакологические аспекты применения витаминно-минеральных комплексов у женщин в период беременности. – М.: Медпрактика, 2008. – 96 с.
15. Ahn E., Kapur B., Koren G. Iron bioavailability in prenatal multivitamin supplements with separated and combined iron and calcium // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2004. – Vol. 26. – №9. – P. 809–814.
16. Bukowski R., Davis K., Meyer P. Folate blood concentrations and risk of preterm birth // Am. J. Obstet. Gyn. – 2009. – Vol. 201. – №6. – Suppl. – P. S18.
17. Czeizel A.E., Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. // New Eng J. Med. – 1992. – Vol. 327. – P. 1832–1835.
18. Ghate J., Choudhari A.R., Ghygare B. Singh Ramji. Antioxidant Role of Vitamin C in normal Pregnancy. // Biomedical Research. – 2011. – 22 (1). – P. 49–51.
19. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy // Cochrane Data-base Syst. Rev. – 2012. – Vol. 11. CD004905.
20. Martin A., Janigian D., Shukitt Hale B. et al. Effect of vitamin E intake on levels of vitamins E and C in the central nervous system and peripheral tissues: implications for health recommendations. // Brain. Res. – 1999. – Vol. 845. – №1. – P. 50–59.
21. Picciano M.F., McGuire M.K. Use of dietary supplements by pregnant and lactating women in North America. // Am J. ClinNutr. – 2009 – 89 Suppl. – P. 663S–667S.
22. Showell M.G., Brown J., Clarke J. et al. Antioxidants for female subfertility // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – Vol. 8. CD007807.
23. Wilson R.D., Johnson J.A., Wyatt P. et al. Pre-conceptional vitamin / folic acid supplementation 2007: The use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. // J. ObstetGynaecol Can. – 2007. – Vol. 29. – P. 1003–1006.
24. Громова О.А., Торшин И.Ю., Серов В.Н., Гришина Т.Р., Тетруашвили Н.К. Хром, селен, молибден: значимость в нутрициальной поддержке беременности. Гинекология. – 2015. – Том 17. – №5.
25. Состояние здоровья беременных, рожениц, родильниц и новорожденных. Данные Минздрава России 2014, расчет Росстата. www.gsk.ru
26. По данным Института демографии Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики».
27. Сорокина А.В. Крупный плод: мифы и реальность. Российский Вестник акушера-гинеколога. – 4. – 2013.
28. Макаров О.В., Козлов П.В., Насырова Д.В. Синдром задержки развития плода: современные подходы к фармакотерапии. Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003; 3; 6: 18–22.



10.21518/2079-701X-2018-7-46-49

Хронический эндометрит и невынашивание беременности



И.Б. Манухин – д.м.н., профессор, Н.А. Семенцова – к.м.н., Ю.Ю. Митрофанова, Л.Ю. Лившиц
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва

Цель исследования: провести анализ данных, представленных в современной литературе, о взаимосвязи хронического эндометрита (ХЭ) и невынашивания беременности. **Материал и методы:** в обзор внесены данные зарубежных и отечественных исследований, опубликованных в электронных базах Medline, Pubmed за последние 15 лет. **Результаты:** в представленном обзоре рассмотрены данные, касающиеся диагностики ХЭ, а также патофизиологические процессы, приводящие к невынашиванию беременности. Показана роль микробного фактора, уровня цитокинов, лептинов, экспрессии металлопротеиназ, иммунного фактора, дисбиотических нарушений во влагалище.

Ключевые слова: хронический эндометрит, невынашивание беременности, цитокины, дисбиоз влагалища.
I.B. Manukhin – MD, Professor, N.A. Sementsova – PhD in medicine, Yu.Yu. Mitrofanova, L.Yu. Livshits
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Chronic endometritis and habitual miscarriage

Objective of the study: analysis of the data presented in the modern literature on the relationships between chronic endometritis (CE) and miscarriage. **Material and methods:** the review includes data from foreign and domestic studies published in the electronic databases Medline, Pubmed over the past 15 years. **Results:** this review analysed the data on the diagnosis of CE, and pathophysiological processes leading to habitual miscarriage. It also showed the role of the microbial factor, the level of cytokines, leptins, expression of metalloproteinases, immune factor, dysbiotic disturbances of vaginal microflora.

Keywords: chronic endometritis, habitual miscarriage, cytokines, vaginal dysbiosis.

Невынашивание беременности – одна из важнейших проблем репродуктивной медицины, доля данного осложнения беременности остается неизменной и составляет около 20% [1] всех желанных беременностей, что обуславливает необходимость более детального изучения его причин и их профилактики еще до этапа планирования беременности.

Исследования, посвященные изучению этиопатогенетических аспектов репродуктивных потерь, свидетельствуют о том, что в качестве одной из основных причин прерывания беременности необходимо рассматривать воспалительный процесс в эндометрии [2–5]. Хронический эндометрит (ХЭ) является фактором, предо-

пределяющим целый комплекс разнообразных нейрогуморальных расстройств, репродуктивных нарушений, которые в подавляющем числе наблюдений становятся причиной последующих невынашиваний, осложненного течения беременности и родов, бесплодия и неудовлетворительных результатов применения вспомогательных репродуктивных технологий [5–7].

Частота ХЭ, по данным отечественных авторов, варьируется в значительном диапазоне – от 0,2 до 66,3%, причем до 88% больных составляют женщины репродуктивного возраста, обуславливая возможные причины невынашивания беременности среди данной группы. Стоит также учитывать тот факт, что на долю неразвива-

ющейся беременности приходится 45–80% всех случаев ранних репродуктивных потерь [2–4].

Раннее начало половой жизни, различные инвазивные вмешательства, инфекции детского возраста, инфицирование генитального тракта (дисбиотические нарушения, инфекции мочевыводящих путей), отягощенный акушерский и гинекологический анамнез являются основными факторами риска возникновения ХЭ и свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости ХЭ в последние годы [8]. Из приведенных данных следует, что основную долю пациенток с воспалительным процессом в эндометрии составляют пациентки с длительно персистирующей инфекцией и, со-

ответственно, высоким инфекционным индексом.

Последнее десятилетие характеризуется не только сменой возбудителей генитальной инфекции (лидирующие позиции занимают представители условно-патогенной микрофлоры), но и изменением клиники воспалительных процессов (первично-латентное течение с формированием ХЭ, без клинических проявлений).

По данным Н.А. Семенцовой [5], исследования микрофлоры полости матки, цервикального канала и влагалища у 66 (60%) пациенток с ХЭ выявили смешанную бактериальную инфекцию, схожую по видовому составу. У остальных пациенток (44 (40%)) с данной патологией была определена вирусно-бактериальная инфекция эндометрия, отличная от микрофлоры нижних отделов половых путей. У пациенток с ХЭ в стадии обострения был отмечен положительный рост патогенной облигатной анаэробной флоры в 34,8% случаев, доля микоплазмы составляла 18%, уреоплазмы – 16,7%.

По данным другого проспективного исследования, включавшего 388 женщин с подтвержденным эндометритом, доля условно-патогенных бактерий составила 58%, уреоплазма обнаруживалась в 10% случаев, хламидии – в 2,7% [9].

Этиологию процесса подтверждают и многочисленные исследования Cicinelli et al., проанализировавших истории болезни 360 женщин ретроспективно [10]. Процессы воспаления постоянно происходят в нормальной эндометрии. Специфические клеточные изменения, которые происходят во время так называемого периода окна имплантации (между 19 и 23 днями цикла), включают в себя и трансформацию фибробласт-зависимых стромальных клеток эндометрия в децидуальные клетки, и появление большого апикального выпячивания и микроворсинок на люминальном эпителии. Параллельно в модуляции принимают участие цитокины, ростковые факторы, факторы транскрипции, простагланди-

ны и молекулы адгезии. Малейший дисбаланс в работе этих систем может привести к нарушению образования необходимых белков и дальнейшему бесплодию [11, 12].

Как уже было сказано, имплантация характеризуется высвобождением большого количества эндометриальных цитокинов, простагландинов и лейкоцитов. Этот градиент хемокинов и цитокинов, по сути, выступает в роли ориентира для бластоцисты, чтобы успешно взаимодействовать со слизистой матки [13]. Высокие уровни цитокинов, в частности IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, необходимы для нормального развития трофобласта и затем плаценты. Макрофаги как клетки воспаления вместе с децидуальными клетками способны, в свою очередь, вырабатывать новые цитокины и хемокины для обеспечения нормальных процессов ремоделирования тканей и ангиогенеза. Макрофаги играют важнейшую роль в процессе инвазии трофобласта и, предположительно, могут играть ключевую роль в «процессах очищения» при апоптозе трофобласта на различных сроках беременности [14].

Стоит также отметить, что одним из факторов нарушения формирования плодного яйца является сниженная экспрессия металлопротеиназ 2,9, ОСФК-бета наряду с повышением воздействия ингибитора металлопротеиназ TIMP-1/2. Инвазия клеток трофобласта, являющаяся важнейшим этапом во время имплантации плодного яйца и плацентации, регулируется уровнем металлопротеиназ. В работе R. Nissi et al. [15] показано, что уменьшение сыровоточных уровней MMP-9 и MMP-9/TIMP2 было сопряжено с увеличением числа спонтанных аборт, в то же время другие анализируемые показатели, в частности уровни обеих фракций ингибиторов металлопротеиназ, не имели диагностического значения. Также есть исследования, указывающие на повышение ингибиторов металлопротеиназ у женщин с ХЭ. Некоторые ученые считают, что снижен-

ная экспрессия металлопротеиназ является процессом, приводящим либо уже являющимся следствием ремоделирования слизистой матки, что также объясняет возможность невынашивания беременности.

В то же время одну из ключевых ролей в процессе нормального развития плодного яйца играет наличие хронического воспаления.

ХЭ представляет собой патологический процесс воспалительной этиологии, приводящий к нарушению нормальной сосудистой архитектоники вследствие инфильтрации клетками воспаления. Воспалительный инфильтрат может быть, как поверхностным, так и проникать вглубь стромы, обычно он представляет собой конгломераты нейтрофилов и плазматических клеток, а также лимфоидные агрегаты или субэпителиальные кровоизлияния [16].

По данным Cicinelli et al. [10], при гистологическом исследовании следует обратить внимание на отек стромы, увеличение ее плотности, наличие плеоморфного стромального инфильтрата с преобладанием лимфоцитов и плазматических клеток. Столь бурная реакция иммунной системы возникает в ответ на действие чужеродного микробного агента. Ошибочно предполагать, что к нарушению микробиотопа эндометрия причастны гонококки и хламидийная инфекция; несмотря на возможность такого заражения, ее частота низка – всего около 30%, даже среди пациентов из группы риска. Наиболее типичными возбудителями эндометрита являются условно-патогенные бактерии и *Ureaplasma urealyticum*. Причем невынашивание обычно возникает у пациенток с полимикробной инфекцией, т.е. с высоким микробным индексом, а смешанная бактериально-вирусная инфекция наблюдается почти у 66% [8].

Нарушения кровообращения и процессов ангиогенеза являются также следствием постоянного воспалительного процесса. Наблюдаются ишемия и гипоксия тканей, процессы склероза сосудов в пролиферативную фазу воспаления.



Особенно важными кажутся процессы активации тромбоцитов и протромбиназы, что ведет к инфарктам трофобласта и может вызвать его отслойку. Даже в случае сохранения беременности эти процессы приводят к возникновению плацентарной недостаточности [8].

Сам воспалительный процесс приводит к развитию ремоделирования тканей матки, в т.ч. и за счет количественного дисбаланса необходимых для нормального функционирования матки медиаторов и факторов роста. Это приводит к развитию коллагеноза и нарушению функционирования железистого аппарата матки за счет его постепенной атрофии [17].

Лептин, фактор некроза опухоли, миелопероксидаза и IL-2 приводят к снижению рецептивности эндометрия [18]. Слабая рецептивность эндометрия, в свою очередь, является одним из факторов, приводящих к неадекватной реакции на эндогенный прогестерон и к дальнейшему развитию патологического процесса, нарушению секреторной активности эндометрия. В норме под влиянием половых гормонов эпителий и строма эндометрия подвергаются ремоделированию, что является необходимым условием для имплантации бластоцисты. Морфологические изменения, происходящие в клетках эндометрия при снижении его рецепции, также могут быть причиной неадекватного функционирования слизистой. К ним относятся: нарушения белковообразовательной функции ядра и цитоплазмы за счет недоразвития синтезирующих комплексов, снижение содержания гликогена и митохондрий, что приводит к энергодефициту. Недостаток пластического и энергетического материала и приводит к дальнейшему дефекту секреторной трансформации. Основной лечебной тактикой при развитии снижения рецептивности является назначение препаратов, направленных на восстановление баланса половых стероидов, и препаратов, влияющих на гормональный метаболизм [19–21].

У женщин, страдающих невынашиванием и ХЭ, в слизистой оболочке матки были найдены сниженная экспрессия TGF-бета и желатиназ. TGF-бета (трансформирующий ростковый фактор бета) – необходимый для нормальной жизнедеятельности белок, контролирующий пролиферацию и дифференцировку клеток. Роль данного фактора в развитии спонтанных абортс обсуждается. По некоторым данным, сниженная экспрессия TGF может приводить к развитию хореокарциномы [22] за счет своей способности блокировать G1-фазу клеточного цикла и, таким образом, тормозить развитие клеток с атипией. С другой стороны, в исследовании Hadinedoushan [23] не было показано достоверных различий между уровнем TGF в сыворотке и развитием спонтанных абортс.

Важной проблемой в лечении ХЭ является состояние вторичного иммунодефицита, которое характерно для женщин с ХЭ, ассоциированным с репродуктивными нарушениями. По данным И.Н. Данусевич [24] и соавт., у пациенток с ХЭ было найдено статистически значимое снижение фагоцитарной активности нейтрофилов по сравнению с таковой в группе практически здоровых женщин. Еще более значимым неблагоприятным прогностическим признаком стало обнаружение снижения всех классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG). Таким образом, у пациенток с ХЭ, ассоциированным с репродуктивными нарушениями, наблюдаются высокая вероятность реинфекции, что может осложнить течение основного заболевания, а также возможность заболевания другими вторичными инфекциями, что тоже может быть причиной трудностей в терапии.

Изменения иммуноморфологического профиля эндометрия, возникающие при хроническом воспалительном процессе, также могут приводить к невынашиванию беременности и бесплодию. В работах Г.Т. Сухих, В.М. Сидельниковой [2] показана роль возникающей недо-

статочности лютеиновой фазы, что ведет к неадекватной реакции органа на прогестерон ввиду тех изменений, что уже обсуждались выше, либо к его неадекватной продукции. Недоразвитие желез и стромы наравне с энергодефицитом приводит к нарушению развития плодного яйца. Большие гранулярные лимфоциты или децидуальные NK-клетки являются самой многочисленной клеточной популяцией в эндометрии, но при эндометрите происходит их значительное увеличение. NK-клетки эндометрия являются одним из важнейших факторов иммунной защиты вследствие продуцирования медиаторов воспаления, усиления воспалительного ответа макрофагов, участия в защите эмбриона от антител матери за счет изоляции его антигенов. По данным Gao и Wang, у пациенток со спонтанным абортс происходит увеличение уровня NK-клеток и CD4(+)Т-лимфоцитов, соотношения T1/T2, в то время как уровень CD8(+) популяции Т-клеток – низкий. Предполагается, что данные показатели могут быть использованы в качестве маркера у женщин с наличием факторов риска прерывания беременности [25].

Воздействие активных форм кислорода за счет активной деятельности макрофагов может способствовать перекисному окислению липидов клеточных мембран и дальнейшему окислительному стрессу, приводящему к гибели клеток. Было установлено, что у женщин с ХЭ наблюдается снижение общей антиоксидантной активности почти в 1,5 раза по сравнению с практически здоровыми, одновременно с этим происходит накопление продуктов перекисного окисления: кетодиенов и сопряженных диенов (их количество выше в 1,4 раза по сравнению с таковым у практически здоровых женщин), малонового диальдегида – в 1,3 раза [26].

«Золотым стандартом» диагностики ХЭ является проведение гистероскопии с дальнейшим гистологическим исследованием полученного материала.

МРТ также является надежным методом, позволяющим в том числе дифференцировать гипертрофические и атрофические формы ХЭ, получить данные об изменении миометрия.

Из лабораторных методов исследования весомое значение имеют снижение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста, Ki-67, выраженное снижение соотношения Vcl-2/Вах на фоне усиленной экспрессии ТФР- β_1 [5].

Следует отметить появление нового маркера – альфа-2-микроглобулина или гликоделина. Интересно, что у пациенток с невынашиванием уровни гликоделина ниже. При невынашивании на фоне недостаточности лютеиновой фазы цикла показатели гликоделина еще больше кратно уменьшаются [8].

Стоит принять во внимание, что нарушение влагилищной микрофлоры не обязательно сопро-

вождает ХЭ, но его доля все-таки высока, составляя приблизительно 40%. По данным Е.А. Кунгурцевой [27], у 53% женщин с бесплодием и невынашиванием беременности было определено отсутствие роста лактобактерий на специальных питательных средах. Нарушение нормального биотопа влагилища, возникшее как предиктор или, наоборот, как следствие воспалительного процесса, может усугублять и основное заболевание, и его возможные осложнения, что говорит о необходимости восстановления нормальной микрофлоры [27].

Проанализировав современную литературу по данной проблеме, стоит отметить большое разнообразие методов диагностики, что свидетельствует об отсутствии единого подхода к столь актуальной и распространенной проблеме, как ХЭ.

Появляются новые диагностические исследования, позволяющие

верифицировать диагноз, исключить повторные внутриматочные вмешательства, а также предупредить возникновение ХЭ после данных операций. Таким образом, в настоящее время остаются актуальными и необходимыми вопросы совершенствования диагностики, в т.ч. с использованием иммуногистохимических исследований.

Спорным остается подход к терапии ХЭ, которая должна быть патогенетически обоснованной, адекватной и достаточно длительной. Поиск новых методов лечения, использование новых технологий предгравидарной подготовки у пациенток с верифицированным ХЭ позволяют улучшить прогноз при последующих беременностях.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи. ■

Список литературы

- Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России. Акушерство и гинекология. – 2002; 2: 4–7. / Kulakov V.I. Reproductive health of the population of Russia. Akusherstvo i Ginekologiya. – 2002; 2: 4–7.
- Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. – М., 2010. – 534 с. / Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. Habitual miscarriage. – М., 2010. – 534 p.
- Ранние сроки беременности (2-е изд., испр. и доп.). Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – М.: Status praesens, 2009. – 480 с. / Early pregnancy (2nd ed., Edited by Radzinsky V.E., Orazmuradova A.A. – М.: Status praesens, 2009. – 480 p.
- Carp H.J. Intravenous immunoglobulin: effect on infertility and recurrent pregnancy loss. Isr. Med. Assoc. J. – 2007; 9 (12): 877–880.
- Семенцова Н.А. Клинико-морфологические аспекты ранних репродуктивных потерь. Дисс. кандидата медицинских наук. – М., 2013. / Sementsova N.A. Clinical and morphological aspects of early reproductive losses. Diss. of PhD in medicine. – М., 2013.
- Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J. et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. Fertil Steril. – 2010; 93: 437–441.
- Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B. et al. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis. Fertil Steril. – 2009, Apr: 9–11.
- Плясунова М.П., Хлыбова С.В. Хронический эндометрит как одна из актуальных проблем в современной гинекологии. Вятский медицинский вестник. – 2013; 1. / Plyasunova M.P., Khlybova S.V. Chronic endometritis as one of the actual problems in modern gynecology. Vyatskiy Meditsinskiy Vestnik. – 2013; 1.
- Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R., Colafiglio G., Saliani N., Resta L., Rizzi D., De Vito D. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. Fertil Steril. – 2008 Mar; 89 (3).
- Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Pinto V., Marinaccio M., Indraccolo U., De Ziegler D., Resta L. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. Reprod Sci. – 2014 May; 21 (5).
- Challis J.R., Lockwood C.J., Myatt L., Norman J.E., Strauss J.F. III, Petraglia F. Inflammation and pregnancy. Reproductive Sciences. – 2009; 16: 206–215.
- Wang H. & Dey S.K. Road map to embryo implantation: clues from mouse models. Nature Reviews. Genetics. – 2006; 7: 185–199.
- Kelly R.W., King A.E. & Critchley H.O. Cytokine control in human endometrium. Reproduction. – 2001; 121: 3–19.
- Renaud S.J. & Graham C.H. The role of macrophages in utero-placental interactions during normal and pathological pregnancy. Immunological Investigations. – 2008; 37: 535–564.
- Nissi R., Talvensaari-Mattila A., Kotila V., Niinimäki M., Jarvela I., Turpeenniemi-Hujanen T. Circulating matrix metal-



- loproteinase MMP-9 and MMP-2/TIMP-2 complex are associated with spontaneous early pregnancy failure. *Reprod Biol Endocrinol.* – 2013 Jan 15.
16. Ross J.D.C. What is endometritis and does it require treatment? *Sex Transm Infect.* – 2004 Aug.
 17. Kovalenko V.L., Kazachkov E.L., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A. The characteristics of the epithelium and endometrial extracellular matrix in miscarriage during early pregnancy associated with chronic endometritis. *Arkh Patol.* – 2009 Sep-Oct.
 18. Galgani M., Insabato L., Cali G., Della Gatta A.N., Mirra P., Papaccio F., Santopaulo M., Alviggi C., Mollo A., Strina I., Matarese G., Beguinot F., De Placido G., Ulianich L. Regulatory T cells, inflammation, and endoplasmic reticulum stress in women with defective endometrial receptivity. *Fertil Steril.* – 2015 Jun.
 19. Lea R.G., Oliver S.S. Immunoendocrine aspects of endometrial function and implantation. *Reproduction.* – 2007; 134 (3): 389–404.
 20. Szekeres-Bartho J., Balasch J. Progestagen therapy for recurrent miscarriage. *Hum. Reprod. Update.* – 2008; 14 (1): 27–35.
 21. Маринкин И.О., Непомнящих Д.Л., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Семченко Т.О., Айдагулова С.В. Ультраструктурное исследование рецептивности эндометрия в условиях предгравидарной подготовки при привычном невынашивании беременности. *Бюллетень СО РАМН.* – 2014; 34 (2): 29–33. / Marinkin I.O., Nepomnyashchikh D.L., Kuleshov V.M., Ilizarova N.A., Semchenko T.O., Aidagulova S.V. Ultrastructural research of the endometrium receptivity in conditions of pre-conceptional preparation in habitual miscarriage. *Byulleten SO RAMN.* – 2014; 34 (2): 29–33.
 22. Tan Y., Xu O., Li Y., Mao X., Zhang K. Crosstalk between the p38 and TGF- β signaling pathways through T β RI, T β RII and Smad3 expression in placental choriocarcinoma JEG-3 cells. *Oncol Lett.* – 2014 Sep; 8 (3): 1307–1311.
 23. Hadinedoushan H., Abbasirad N., Aflatoonian A., Eslami G. The serum level of transforming growth factor beta1 and its association with Foxp3 gene polymorphism in Iranian women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Fertil (Camb).* – 2015 Mar; 18 (1): 54–59.
 24. Данусевич И.Н., Козлова Л.С., Сутурина Л.В., Ильин В.П., Бекетова И.С. Состояние основных звеньев иммунной системы у женщин с репродуктивными нарушениями на фоне хронического эндометрита и при его отсутствии. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* – 2012; 3: 72–74. / Danusevich I.N., Kozlova L.S., Suturina L.V., Ilyin V.P., Beketova I.S. The state of the main components of the immune system in women with reproductive disorders against the back-ground of chronic endometritis and in its absence. *Byulleten Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk.* – 2012; 3: 72–74.
 25. Gao Y., Wang P.L. Increased CD56(+) NK cells and enhanced Th1 responses in human unexplained recurrent spontaneous abortion. *Genet Mol Res.* – 2015 Dec 22; 14 (4).
 26. Колесникова Л.И., Данусевич И.Н., Курашова Н.А., Сутурина Л.В., Гребенкина Л.А., Долгих М.И. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями. *Фундаментальные исследования.* – 2013; 9–5. / Kolesnikova L.I., Danusevich I.N., Kurashova N.A., Suturina L.V., Grebenkina L.A., Dolgikh M.I. Features of lipid peroxidation and antioxidant protection in women with chronic endometritis and reproductive disorders. *Fundamentalnye Issledovaniya.* – 2013; 9–5.
 27. Кунгурцева Е.А., Лещенко О.Я., Данусевич И.Н., Попкова С.М., Шабанова Н.М., Немченко У.М., Джиоев Ю.П. Микроэкология влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий и нарушениями репродуктивной функции. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* – 2013; 3: 43–48. / Kungurtseva E.A., Leshchenko O.Ya., Danusevich I.N., Popkova S.M., Shabanova N.M., Nemchenko U.M., Dzhiоеv Yu.P. Vaginal microecology in women with nonspecific genital inflammatory diseases and reproductive disorders. *Byulleten Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk.* – 2013; 3: 43–48.

Как долго следует избегать новой беременности после мертворождения?

Меньше, чем считалось ранее.

Согласно результатам нового исследования, проведенного учеными Университета Кертина (Curtin University), Австралия, зачатие в течение года или даже 6 мес. после мертворождения не повышает вероятности еще одного случая мертворождения, преждевременных родов или рождения ребенка с недостаточной массой тела по сравнению с интервалом не менее 2 лет. Выводы, полученные в работе, опубликованы онлайн в журнале «Lancet».



Официальные рекомендации в случае мертворождения

В настоящее время специалисты Всемирной организации здравоохранения рекомендуют женщинам не пытаться забеременеть как минимум в течение первых 6 мес. после самопроизвольного или медицинского аборта и по крайней мере в течение 2 лет после рождения живого ребенка. Однако рекомендации относительно оптимального интервала после случая мертворождения отсутствуют. В ходе нового исследования ученые попытались восполнить этот пробел с помощью анализа данных из реестров рождаемости на уровне населения в трех странах за 40-летний период.

Данная работа является первым крупномасштабным обсервационным исследованием, посвященным изучению интервала между мертворождением и последующей беременностью. Участницами исследования стали более 14 500 женщин с наличием в анамнезе случая мертворождения. Ученые пояснили, что приблизительно 3,5 из каждых 1000 родов заканчиваются мертворождением, и на сегодняшний день существует ограниченное количество рекомендаций для планирования будущих беременностей после подобных родов.

Используя данные записей о рождении за 1987–2016 гг. в Финляндии, 1980–2015 гг. в Норвегии и 1980–2015 гг. в Западной Австралии, исследователи проанализировали результаты родов у женщин, произошедших

после случая мертворождения на 22-й неделе гестации или позже. Они отметили, что среди 14 452 родов 2% закончились мертворождениями, 18% – преждевременными родами, а в результате 9% родов на свет появились дети с недостаточной массой тела. Большинство (88%) мертворождений были преждевременными. Среднее время между случаем мертворождения и началом следующей беременности составляло 9 мес., при этом 63% женщин зачали в течение первых 12 мес. (и 37% – в течение 6 мес.) после мертворождения.

Результаты и выводы

Проанализировав полученные результаты, ученые пришли к выводу, что у женщин, забеременевших менее чем через 6–12 мес. после случая мертворождения, риск повторных неблагоприятных исходов родов был не выше, чем у тех, которые повторно забеременели через 24–29 мес. Полученные результаты не зависели от возраста женщины, уровня ее образования, отношения к курению и продолжительности предыдущей беременности.

В то же время авторы исследования отметили, что определенные факторы все же могли повлиять на окончательные результаты. Так, женщины, которые забеременели повторно через небольшой период, могли отличаться хорошим состоянием здоровья и повышенной фертильностью, что снижало у них риск повторного случая мертворождения или преждевременных родов. Ученые признали, что для полного анализа им не хватало данных о хронических заболеваниях женщин, их социально-экономическом статусе, причинах мертворождения, информации о выкидышах, абортах или использовании вспомогательных репродуктивных технологий. Они высказали надежду на то, что полученные результаты придадут уверенности женщинам, желающим забеременеть вскоре после случая мертворождения.

Комментируя данную работу, доктор Марк А. Клебановф (Mark A. Klebanoff) из Общенациональной детской больницы в Колумбусе (Nationwide Children's Hospital in Columbus), штат Огайо, США, заметил, что интервал между беременностями, в частности после мертворождения, может быть не столь важным фактором риска, как предполагалось ранее. Вместо того чтобы придерживаться жестких правил, в клинических рекомендациях следует учитывать текущее состояние здоровья женщины, ее возраст в сочетании с ее желаниями относительно конечного размера семьи, особенно после репродуктивной потери, и ее эмоциональной готовностью снова забеременеть.

Haelle T. (2019) Pregnancies within months of a stillbirth have good outcomes. Medscape, Feb. 28.

Regan A.K., Gissler M., Magnus M.C. et al. (2019) Association between interpregnancy interval and adverse birth outcomes in women with a previous stillbirth: an international cohort study. Lancet, Feb. 28. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32266-9 [Epub. ahead of print].

Ю.С. Котикович

Редакция «Украинского медицинского журнала».
www.umj.com.ua

СПЕРОТОН®

ПРЕГНОТОН®

СИНЕРГИН®

МАЛЫШ – ОДНА МЕЧТА НА ДВОИХ!



Комбинированный препарат для повышения мужской фертильности

- L-карнитин
- Витамин E
- Цинк
- Фолиевая кислота
- Селен



Препарат для прегравидарной подготовки женского организма

- Экстракт витекса священного
- L-аргинин
- Фолиевая кислота
- Витамин E
- Другие витамины и минералы, необходимые для подготовки к зачатию



Антиоксидантный комплекс для мужчин и женщин

- Коэнзим Q₁₀
- Ликопин
- Бета-каротин
- Витамин E
- Витамин C
- Рутин



www.plan-baby.ru

АКВИОН
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

СГР № RU.77.99.11.003.E.003737.08.18 от 28.08.2018 г., СГР № RU.77.99.11.003.E.003254.08.18 от 03.08.2018 г., СГР № RU.77.99.11.003.E.003739.08.18 от 28.08.2018 г. Регистрац.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

В Китае родился 14-й в мире ребенок, выношенный в пересаженной матке

В конце января 2019 г. родился первый в Китае и 14-й в мире ребенок от матери с трансплантированной маткой.

Агентство «Синьхуа» сообщило о появлении на свет 20 января в госпитале «Сицзин» Военно-медицинского университета Военно-воздушных сил первого в Китае младенца, зачатого и выношенного в пересаженной матке. Это означает, что КНР добилась прорыва в лечении маточного бесплодия и одновременно вошла в число мировых лидеров в области трансплантации матки.

Здоровый новорожденный массой 2 кг и ростом 48 см считается первым в Китае и 14-м в мире ребенком, выношенным женщиной с пересаженной маткой, сообщили врачи больницы «Сицзин» в городе Сиань, где младенец появился на свет. Мама ребенка, 26-летняя Ян Хуа, родилась без матки, но с яичниками, способными производить яйцеклетки. Когда в 2015 г. ей была пересажена матка матери, Ян Хуа было 22 года, а ее матери – 43. Девушка стала первой пациенткой в Китае, которой была проведена операция по трансплантации человеческой матки.

14 рождений за 5 лет – многообещающий результат

Как отмечено в сообщении агентства, пересадка матки не является новым явлением в медицине. В 1960-х годах Великобритания и США начали проводить эксперименты по трансплантации матки на животных. В 2000 г. первая в мире операция по пересадке человеческой матки была сделана 26-летней женщине в Саудовской Аравии. Однако через три месяца орган отказал, и его пришлось удалить. В 2011 г. подобная операция, проведенная женщине в Турции, оказалась успешной. Двумя годами позднее девяти женщинам в Швеции были благополучно пересажены донорские органы.

Начальник отделения акушерства и гинекологии больницы «Сицзин» Чэнь Билян отметил, что операции по пересадке матки до сих пор остаются сложной медицинской задачей во всем мире. По словам Чэнь Биляна, матка – орган со множеством тончайших сосудов, в связи с чем их разделение во время трансплантации, сложность наложения швов и высокая вероятность отторжения донорского органа представляют пока во многом нерешенные задачи. Однако потребность в подобных операциях очень высока, поскольку

только в Китае около миллиона женщин имеют маточное бесплодие.

Альтернативой при абсолютном маточном бесплодии для стремящейся к генетическому материнству женщины, по крайней мере теоретически, является использование суррогатного гестационного носителя, отмечено в тематической статье журнала «Transplantation» (Brännström M. et al., 2018). Тем не менее в абсолютном большинстве стран мира суррогатное материнство не практикуется по юридическим, этическим или религиозным соображениям.

Прорыв, непосредственно касающийся каждой 20-й женщины

Абсолютное маточное бесплодие встречается с частотой от 3 до 5% от общей численности женского населения. Оно связано со врожденной агенезией развивающихся из Мюллерова протока матки и верхней трети влагалища (синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера), другими врожденными пороками развития матки (гипоплазия, двурогость и т.п.), приобретенными состояниями (состояние после гистерэктомии, внутриматочные спайки, лейомиома), функциональными нарушениями имплантации или дефектами плацентации.

Первая в мире клиническая трансплантация матки была проведена в Саудовской Аравии в 2000 г. с последовавшей вскоре гистерэктомией из-за некроза матки. В 2011 г. группа трансплантологов из Турции (Анталья) сообщила об успешной пересадке органа умершего донора, не приведшей пока к здоровому живому рождению как конечной цели трансплантации. Так, в 2013 г. ими описан случай первой клинической беременности, подтвержденной трансвагинальной ультразвуковой визуализацией (Erman A.M. et al., 2013).

«11 попыток трансплантации – и ни одного живого рождения», – так подытожили мировой опыт ученые и медики из Гетеборга (Швеция), накопившие обширный экспериментальный багаж на различных моделях животных, в том числе приматах. В 2014 г. группа, возглавляемая профессором Матсом Бреннстремом (Mats Brännström), сообщила о первых родах здорового ребенка от реципиентки, получившей матку живого донора. Это событие не только показало принципиальную выполнимость, но также помогло наметить на будущее перспективные области клинических и фундаментальных исследований.

Первое рождение

Так, в 2013 г. 35-летняя женщина с врожденным отсутствием матки (синдром Рокитанского) прошла трансплантацию матки в больнице

Солгренского университета (Гетеборг, Швеция) (Brännström M. et al., 2015). Матка была пожертвована 61-летней женщиной в постменопаузе с двумя родами в анамнезе. Вспомогательные репродуктивные технологии *in vitro* с участием реципиентки и ее партнера проводилось до трансплантации, в результате были криоконсервированы 11 эмбрионов. Послеоперационное восстановление донора и реципиентки прошло практически без осложнений. Первая менструация у реципиентки произошла через 43 дня после трансплантации, после чего повторялась с регулярными интервалами от 26 до 36 дней (в среднем 32 дня). Через 1 год после трансплантации реципиентка перенесла свой первый одиночный перенос эмбриона, что привело к беременности. На весь период беременности ей была назначена тройная иммуносупрессия (такролимус, азатиоприн и глюкокортикостероиды). Наблюдали три эпизода легкого отторжения, один

Беременность протекала без осложнений до 34-й недели, когда у пациентки развился холестаз с интенсивным зудом. В результате кесарева сечения родился здоровый плод мужского пола массой 2335 г. Гистерэктомия была выполнена через 3,5 мес. после родов. Масса тела здорового ребенка в 12 мес. составила 9,3 кг. Бабушка (донор матки) и мама здоровы и через 3 года после трансплантации.

Технология – в зачаточном состоянии, но очень востребована

Профессор М. Бреннстрем – родоначальник нового метода, несмотря на достигнутые его группой успехи, считает, что применяемые технологии все еще очень неразвиты, хотя их становление приветствуется во всем мире (Brännström M. et al., 2018). По приведенным в статье данным, подавляющее большинство опрошенных женщин в Соединенном Королевстве, стране, которая разрешает суррогат-



из которых – во время беременности, купированные глюкокортикостероидами. Параметры роста плода, кровотока маточных артерий и пуповины были нормальными на протяжении всей беременности. Пациентка поступила с преэклампсией в сроке 31 полных недель и 5 дней, и через 16 ч. было выполнено кесарево сечение в связи с аномальной кардиотокографией. Родился плод мужского пола с нормальной массой тела для своего гестационного возраста (1775 г) и с оценками по шкале Апгар 9 и 10 баллов.

Матка, соединившая три поколения

Второе рождение последовало после того, как матка впервые была пересажена от матери (в возрасте 50 лет) дочери (28-летней, с агенезией матки). Перед трансплантацией провели оплодотворение *in vitro* с криоконсервацией эмбрионов и последующим переносом через 12 мес. после операции.

ное материнство, предпочитают этому сомнительному с нравственной точки зрения мероприятию пересадку матки. Более того, случайно выбранные женщины фертильного возраста в Швеции заявили о преимущественной поддержке трансплантации, а не суррогатного материнства.

Brännström M., Bokström H., Dahm-Kähler P. et al. (2016) One uterus bridging three generations: first live birth after mother-to-daughter uterus transplantation. *Fertil. Steril.*; 106 (2): 261–6.
 Brännström M., Dahm Kähler P., Greite R. et al. (2018) Uterus Transplantation: A Rapidly Expanding Field. *Transplantation*; 102 (4): 569–577.

Brännström M., Johannesson L., Bokström H. et al. (2015) Livebirth after uterus transplantation. *Lancet*; 385 (9968): 607–616.
 Erman Akar M., Ozkan O., Aydinuraz B. et al. (2013) Clinical pregnancy after uterus transplantation. *Fertil. Steril.*; 100 (5): 1358–1363.

По материалам russian.news.cn/; journals.lww.com/transplantjournal/; obgyn.gu.se; www.thelancet.com; www.fertstert.org

Д.С. Полякова
 Редакция «Украинского медицинского журнала».
www.umj.com.ua

Недержание мочи: новый метод лечения

Минимально инвазивная модифицированная методика лечения недержания мочи у женщин: трансобтураторная тесьма без парауретральной диссекции (Университетская клиника, Стамбул, Турция).

Стрессовое недержание мочи является распространенным заболеванием среди женщин. У женщин в возрасте старше 65 лет встречается с частотой 50–83%. При этом у 6–10% из них заболевание протекает в тяжелой форме. Использование трансобтураторных лент, размещенных в средней трети мочеиспускательного канала, является наиболее популярным и эффективным малоинвазивным приемом устранения недержания мочи. Наиболее распространенные методики включают применение трансобтураторной тесьмы с позадилонным размещением, вагинальной ленты без натяжения, вагинальной ленты-обтуратора без натяжения и слинг-операции с одним разрезом.

Операция с применением вагинальной трансобтураторной ленты без натяжения, впервые описанная Ульмстеном в 1996 г., позволила достичь излечения 81% пациентов с недержанием мочи с периодом наблюдения 11 лет. Внедрение в клиническую практику проленовой силиконизированной ленты для трансобтураторной пластики значительно повысило качество оперативного лечения и уменьшило количество осложнений в отдаленной перспективе. При этом болевые ощущения – наиболее частое и неприятное осложнение процедуры – возникают как при трансобтураторном размещении тесьмы, так и при позадилобковом. При этом нет никакой разницы между процедурами трансвагинального позадилобкового и трансобтураторного размещения ленты с точки зрения интенсивности и частоты боли.

Хотя классическая процедура трансобтураторного размещения ленты выполняется из минимально инвазивного доступа, описанная методика позволяет сделать эту процедуру на порядок менее травматичной, считают авторы метода. Описанная ниже методика «модифицированной трансобтураторной техники» позволяет избежать периуретральной диссекции и уменьшить болевые ощущения. Автор предложенного метода – Онук Озкан (Özkan Onuk, Department of Urology, Yeniüzyıl University, Istanbul, Turkey). Работа опубликована в журнале «Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques» в 2018 г.

Материалы и методы

Всего за период 2011–2017 гг. прооперировано 98 пациентов с диагнозом стрессового недержания мочи. Классическая операция трансобтураторной пластики с применением ленты выполнена у 47 пациентов. У остальных 51 проведена мини-операция трансобту-

раторной пластики с применением ленты. Кроме традиционных обследований, всем проведен дополнительно тест Маршалла-Бони и Q-тест на гипермобильность уретры. Все пациенты заполнили 24-часовой дневник мочеиспускания и прошли УЗ-определение остаточной мочи после мочеиспускания. Уродинамику мочеиспускания определяли у пациентов со смешанной формой недержания мочи. Пациенты, имевшие в анамнезе оперативные вмешательства на уретре, характерную неврологическую патологию, пролапс тазовых органов выше I степени по Бадену, смещение уретры >30 при выполнении Q-теста и мочеиспускание при высоте водного столба ≤60 см, были исключены. Для оценки качества жизни использовался опросник «Short Form IIQ-7; Incontinence Impact Questionnaire» для пациентов с недержанием мочи.

Особенности хирургической техники

После определения запирающей мембраны и мышц специальными изогнутыми иглами формировался канал позади уретры над передней стенкой влагалища из доступа в паховой области. Проведенные навстречу друг другу иглы встречаются позади уретры. Контроль правильного размещения осуществляют пальпаторно через влагалище. Выше и ниже выхода уретры к выведенным концам игл прикрепляли синтетический материал – ленту, которая выводилась наружу в пах извлекаемой иглой, где и была фиксирована швами.

Результаты

При анализе полученных результатов не выявлено статистически достоверной разницы у пациентов, оперированных по классической методике и предложенной автором. Представленные группы имели одинаковые показатели по возрасту, индексу массы тела, наличию сопутствующих заболеваний, времени наступления менопаузы. Не было также различий и при сопоставлении результатов опроса по критериям Short Form IIQ-7. Повреждения нерва, сосудистые повреждения, ретропубические гематомы, эрозия мочевого пузыря и мочеиспускательного канала не наблюдались ни в одной группе.

В то же время при оценке выраженности болевых ощущений по шкале VAS пациенты, оперированные по новой методике, имели значительно более низкий балл, нежели группа традиционного вмешательства ($p < 0,05$). Результаты сохранялись в течение всего года наблюдения.

Модифицированный метод обеспечивает ту же эффективность и надежность, что и классический подход, но является более выгодным с точки зрения уменьшения боли и возобновления более ранней сексуальной активности, подчеркивает автор.

Özkan Onuk (2018) A minimally invasive modified technique for female stress urinary incontinence: transobturator tape without paraurethral dissection. Videosurgery and other miniinvasive techniques. DOI: <https://doi.org/10.5114/wiitm.2018.77715>.

А.И. Осадчий

Редакция «Украинского медицинского журнала».
www.umj.com.ua

Расширение скрининга: идентифицирована новая бактерия, вызывающая бесплодие

Обнаружена внутриклеточная бактерия *Waddlia chondrophila* рода хламидий. Новая бактерия оказывает негативное влияние на сперматозоиды

Бесплодие, от которого страдает каждая 7-я пара, является одной из самых актуальных проблем репродуктивной медицины. Фактор мужского бесплодия присутствует в 50% случаев. Классическими причинами мужского бесплодия являются генетические аномалии, гипогонадизм, крипторхизм или опухоли, но, к сожалению, мужское бесплодие по-прежнему считается «идиопатическим» в значительной части случаев (50%).

Существуют убедительные доказательства того, что бактериальные инфекции мужских половых путей связаны с бесплодием. Патогенные бактерии могут нарушать фертильность, становясь причиной развития эпидидимита, орхита, обструкции половых путей и повреждения сперматозоидов. Присутствие бактерий в сперме (бактериоспермия) и лейкоцитоспермия могут быть прямыми причинами бесплодия или дополнительными негативными факторами, ухудшающими прогноз фертильности при естественном и вспомогательном размножении.

Внутриклеточные бактерии, которые плохо размножаются на обычных питательных средах, могут быть факторами мужского бесплодия неизвестной этиологии. Среди них *Chlamydia trachomatis* является наиболее распространенной инфекцией, передаваемой половым путем. Ежегодно регистрируется более 100 млн. новых случаев, из которых 90% остаются бессимптомными. *C. trachomatis* может прямо или косвенно влиять на функцию сперматозоидов на разных уровнях.

В исследовании с участием 627 мужчин, хламидии-положительная группа продемонстрировала ухудшение морфологии сперматозоидов (-14,4%), концентрации (-8,3%), подвижности (-7,8%) и скорости (-9,3%), а также объема эякулята (-6,4%) по сравнению с хламидии-негативными образцами.

Другие бактерии недавно были описаны в роли патогенных факторов бесплодия. Среди них *Waddlia chondrophila* была связана с невынашиванием беременности. Кроме того, на-

личие *W. chondrophila* наблюдалось в образцах (плацента, вагинальный мазок, моча) после самопроизвольного аборта.

Первоначально выделенная из абортированных эмбрионов крупного рогатого скота *W. chondrophila* обладает потенциалом роста в нескольких клеточных линиях человека, включая фибробласты человека, мононуклеарные клетки периферической крови, макрофаги и эндометриальные клетки Исикавы.



Ученые из Швейцарии провели исследование для оценки влияния *W. chondrophila* на сперматозоиды человека, используя модель *in vitro*. Была исследована способность бактерий прикрепляться к сперматозоидам и проникать в них. Результаты опубликованы 1 января 2018 г. в журнале «Репродукция человека» («Human Reproduction»).

Эта работа финансировалась отделением акушерства и гинекологии Университетской клиники Лозанны (Lausanne University Hospital), Швейцария, и Швейцарским национальным научным фондом.

Материалы и методы

Экспериментальное заражение сперматозоидов человека проводили в 24-луночных планшетах. Концентрацию сперматозоидов доводили до 106 на лунку и добавляли 5 мкл бактериальной суспензии. После стадии инкубации добавляли гентамицин и ампициллин 50 и 30 мкг/мкл соответственно.

Определяли жизнеспособность сперматозоидов, анализировали митохондриальный мембранный потенциал, фрагментацию ДНК и др.

Результаты

Выявлено, что *W. chondrophila* присоединяется к клеточной мембране, проникает внутрь сперматозоидов и не удаляется полностью с помощью центрифугирования. Наблюдалось прикрепление к головке, середине и хвосту сперматозоида.

Воздействие *W. chondrophila* привело к увеличению гибели сперматозоидов на 20,66% ($p=0,04$) после 72 ч. инкубации. Для сравнения, *S. trachomatis* не оказала отрицательного влияния на жизнеспособность сперматозоидов с течением времени, несмотря на «прилипание» к мембране.

Отмечалось снижение на 42,67% ($p=0,03$) митохондриального мембранного потенциала после 72 ч. инкубации. С другой стороны, заражение *W. chondrophila* не оказало существенного влияния на фрагментацию ДНК.

прикрепляться и проникать внутрь сперматозоидов. Данный факт позволяет причислить *W. chondrophila* к группе ранее известных возбудителей, передаваемых половым путем, таким как *S. trachomatis*, *Mycoplasma spp.* или *Ureaplasma spp.*, которые, как известно, негативно влияют на мужскую фертильность, и были обнаружены на поверхности и внутри сперматозоидов.

Инфекция оказала негативное влияние на сперматозоиды, так как воздействие *W. chondrophila* вызывало увеличение их гибели, изменение потенциала мембраны митохондрий.

Результаты показывают, что *W. chondrophila* является новым видом *Chlamydiales* и передается половым путем, а сперма может представлять вектор передачи этой внутриклеточной бактерии.



Опасна ли *W. chondrophila* с клинической точки зрения

W. chondrophila, внутриклеточная бактерия, была впервые выделена из абортированных эмбрионов крупного рогатого скота, что вызвало обеспокоенность по поводу возможности заражения других млекопитающих, в том числе людей. Три крупных проспективных исследования продемонстрировали, что *W. chondrophila* потенциально вызывает самопроизвольный аборт у беременных.

В этом исследовании авторы оценили влияние инфекции *W. chondrophila* на сперматозоиды человека. *W. chondrophila* способна

способна проникать и прикрепляться к сперматозоидам человека может нарушать фертильность инфицированных мужчин и/или вызывать самопроизвольный аборт у женщин. Исследование подчеркивает необходимость более тщательного микробиологического анализа во время исследований мужского бесплодия.

Baud D., Vulliamoz N., Ammerdorffer A. et al. (2018) *Waddlia chondrophila*, a Chlamydia-related bacterium, has a negative impact on human spermatozoa. *Hum. Reprod.*; 33 (1): 3–10. doi: 10.1093/humrep/dex342.

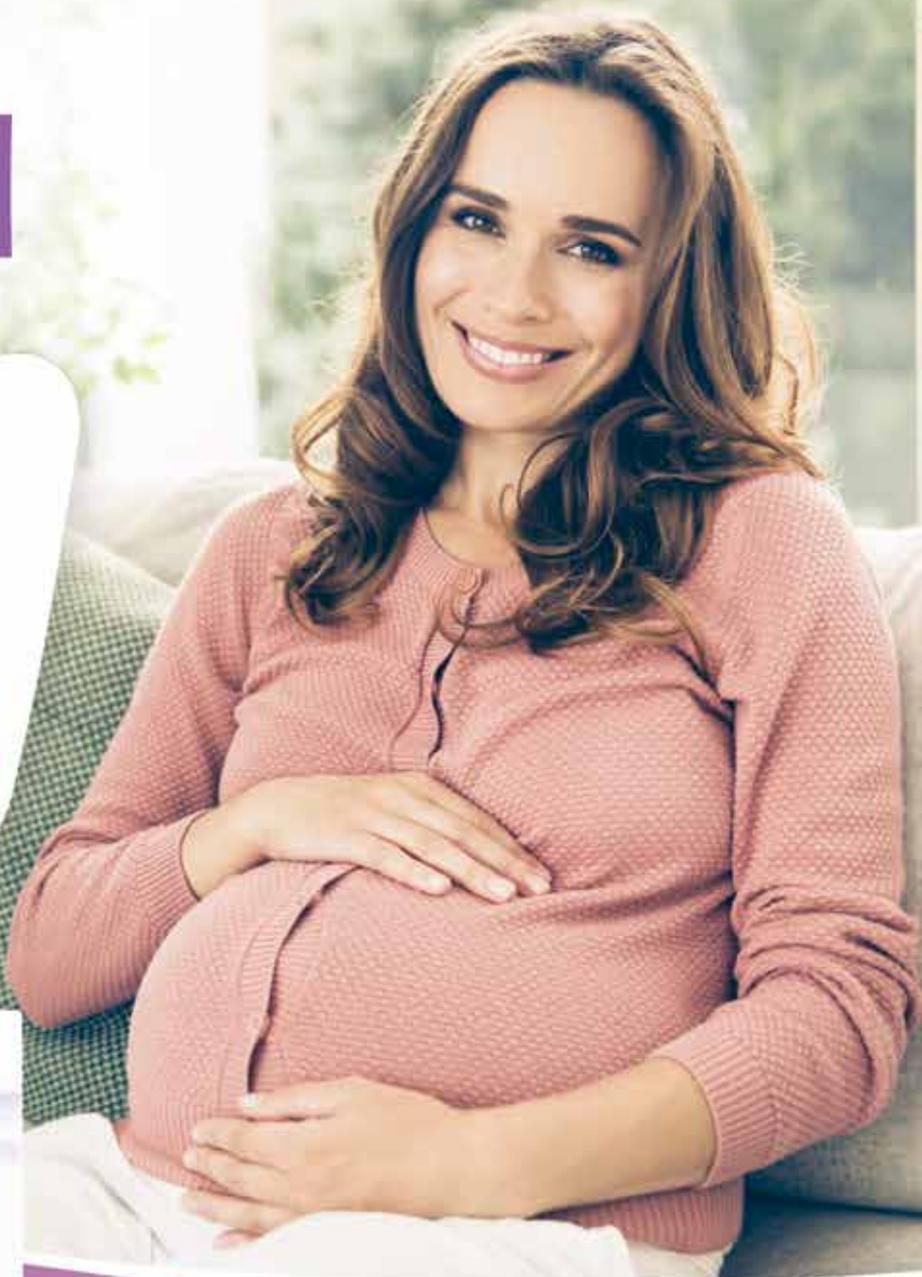
М.С. Марчук

Редакция «Украинского медицинского журнала».

www.umj.com.ua

VITRUM® Prenatal *Plus*

Здоровье
МАЛЫША
и МАМЫ
в плюс!



made in USA



японский кон-
троль качества



на рынке
витаминов



1 таблетка
в день

- ♥ для правильного развития плода
- ♥ для профилактики железодефицитной анемии
- ♥ для снижения риска развития дефицита йода
- ♥ для хорошего самочувствия мам (планирующих беременность, беременных и кормящих)

Рекомендации по применению ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ПЛЮС: беременным и кормящим женщинам принимать по 1 таблетке в день во время еды. **Противопоказания:** индивидуальная непереносимость компонентов. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом. Женщинам с заболеваниями щитовидной железы проконсультироваться с врачом-эндокринологом. **Изготовитель:** «Eagle Nutritionals, Inc.», 111 Commerce Road, Carlstadt, NJ 07072, USA (США).

www.vitrum-plus.kz

RU 77.99.11.003.E.003856.08.17 от 31.08.2017 г.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.



Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей:
ТОО «Такеда Казахстан», г. Алматы, ул. Шашкина 44, тел: +7 (727) 244-40-04, E-mail: DSO-KZ@takeda.com



Энтерожермина® Форте

4 миллиарда/5 мл

СУСПЕНЗИЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Активное вещество:

Споры *Bacillus clausii*, полирезистентного к различным химиотерапевтическим препаратам и антибиотикам, — 4 миллиарда спор.

Показания к применению:

- лечение и профилактика нарушений микрофлоры кишечника и последующего эндогенного дисвитаминоза;
- вспомогательная терапия для восстановления микрофлоры кишечника, измененной в результате лечения антибиотиками или химиотерапии;
- острые или хронические желудочно-кишечные расстройства у детей, включая грудной возраст, вызванные кишечным дисбактериозом (дисмикробиозом) и дисвитаминозом.

Способ применения и дозы:

ВЗРОСЛЫМ: 1 флакон в день.

ДЕТЯМ, включая грудной возраст с 4 недель жизни: 1 флакон в день.

Особые указания:

НЕ ПРОТИВОПОКАЗАН во время беременности и в период лактации.

Побочные действия:

Реакции гиперчувствительности.

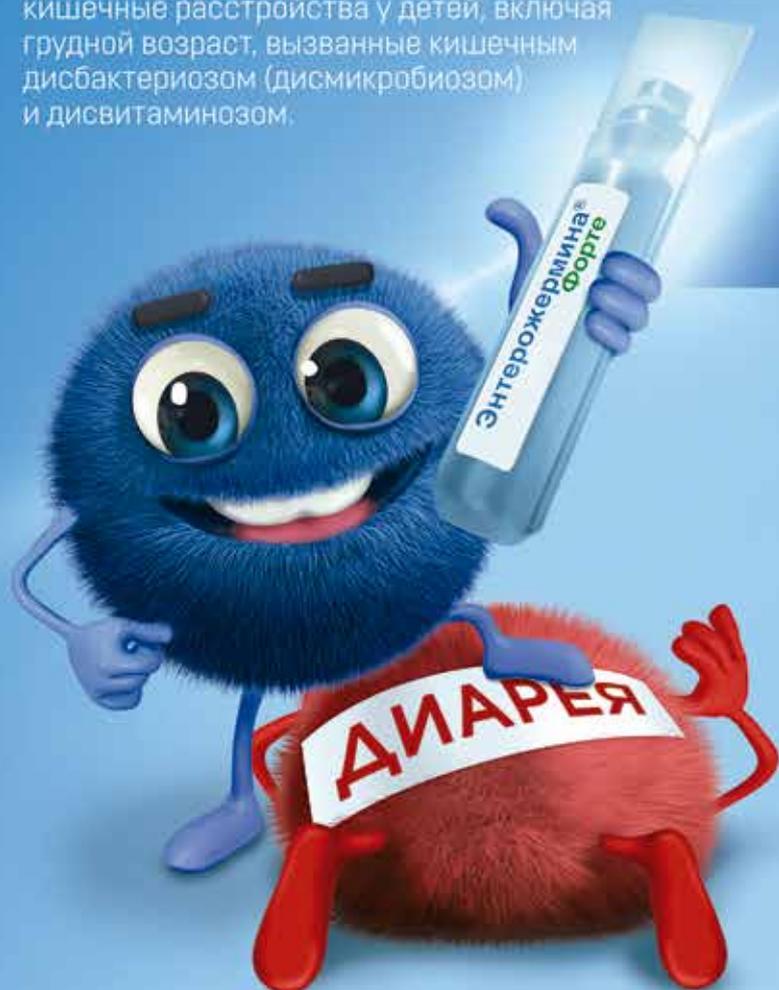
Противопоказания:

Повышенная чувствительность к активному веществу или компонентам препарата.

Условия отпуска из аптек:

БЕЗ РЕЦЕПТА.

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ



Производитель: Санофи С. П. А., Италия

Наименование, адрес и контактные данные филиалов, филиалов, филиалов (полное наименование) организации на территории Республики Казахстан, осуществляющей деятельность по производству, упаковке, хранению, транспортировке, дистрибуции, реализации и обслуживанию лекарственных средств, зарегистрированных в Республике Казахстан, и/или филиалов, филиалов, филиалов (полное наименование) организации, осуществляющей деятельность по производству, упаковке, хранению, транспортировке, дистрибуции, реализации и обслуживанию лекарственных средств.

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, пр. Н. Назарбаева, 187-Б

телефон: +7(727) 244-50-96 факс: +7(727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanoifi.com, quality.info@sanoifi.com

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

PK-PC-5N°022999 от 25.05.2017 г. до 25.05.2022 г.

SANOFI