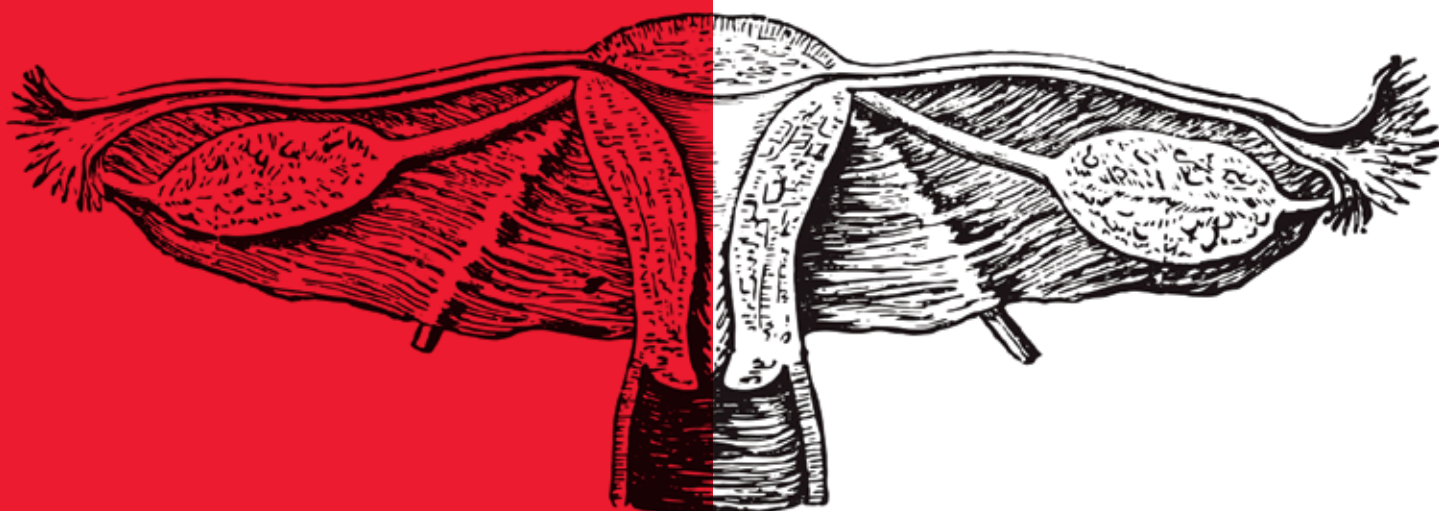


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

№ **35** **ТОМ 20**  
**2024**



## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ № 3

О безопасности и эффективности применения витаминов, минералов и микроэлементов в периконцепционном периоде

10

Мультидисциплинарный подход к ведению девочек-подростков с особенностями эмоционально-личностной сферы и нарушениями менструального цикла

33

Воспалительные заболевания органов малого таза: комплексный подход к повышению эффективности терапии

78



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски  
и архив журнала

# Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



## Преимущества



**Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи** – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



**Таргетированная рассылка** – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



**Собственная оборудованная видеостудия** в Москве



**Качество подключений** к трансляции на неограниченное число участников



**Обратная связь с аудиторией** – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



**Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**



**Запись видео публикуется** на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



**Диалог с экспертом**



**1000+** онлайн-участников



**Изображения в 2 окна** (презентация, спикер)



**700+** просмотров записи вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Эффективная фармакотерапия. 2024.  
Том 20. № 35.  
Акушерство и гинекология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3  
Тел. (495) 234-07-34  
www.medforum-agency.ru

**Руководитель проекта  
«Акушерство и гинекология»**

О. ГОРШКОВА  
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

## Редакционная коллегия

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

Effective Pharmacotherapy. 2024.  
Volume 20. Issue 35.  
Obstetrics and Gynecology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency  
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation  
Phone: 7-495-2340734  
www.medforum-agency.ru

**Advertising Manager  
'Obstetrics and Gynecology'**

O. GORSHKOVA  
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

## Editorial Board

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

## Редакционная коллегия

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

## Редакционный совет

**Акушерство и гинекология**  
В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,  
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,  
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,  
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,  
В.Н. СЕРОВ, Е.В. СИБИРСКАЯ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

**Аллергология и иммунология**  
Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,  
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

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

**Дерматовенерология и дерматокосметология**  
А.Г. ГАДЖИГОРОВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,  
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,  
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,  
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,  
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

**Кардиология и ангиология**  
Г.Е. РОЙТБЕРГ, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ, М.Н. МАМЕДОВ,  
А.В. ПОГОЖЕВА (заместители главного научного редактора),  
С.А. ДЕРБЕНЕВА (ответственный секретарь),  
Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН, С.А. БОЙЦОВ,  
Г.А. БАРЫШНИКОВА, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,  
М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, М.Г. ГЛЕЗЕР,  
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
Л.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,  
В.Н. ЛАРИНА, А.Н. ЛИЩУК, Ю.М. ЛОПАТИН, О.М. МАСЛОВА,  
Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА,  
А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,  
В.В. СКИБИЦКИЙ, Е.В. ШЛЯХТО, М.Ю. ЩЕРБАКОВА  
(сердечно-сосудистая хирургия, диетология, нутрициология)

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

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

## Editorial Board

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

## Editorial Council

**Obstetrics and Gynecology**  
V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,  
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,  
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,  
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,  
V.N. SEROV, Ye.V. SIBIRSKAYA, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

**Allergology and Immunology**  
T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,  
N.S. TATAURSHCHIKOVA, I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

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

**Dermatovenereology and Dermatocosmetology**  
A.G. GADZHIGOROVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,  
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,  
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,  
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHEBNIKOVA,  
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

**Cardiology and Angiology**  
G.Ye. ROITBERG, S.T. MATSKEPLISHVILI, M.N. MAMMADOV,  
A.V. POGOZHEVA (Deputy Chief Scientific Editor),  
S.A. DERBENEVA (Responsible Secretary),  
E.Z. ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN, S.A. BOYTISOV,  
G.A. BARYSHNIKOVA, Yu.I. BUZIASHVILI,  
M.G. BUBNOVA, Yu.A. VASYUK, Ya.L. GABINSKY, M.G. GLEZER,  
Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,  
L.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,  
V.N. LARINA, A.N. LISHCHUK, Yu.M. LOPATIN, O.M. MASLOVA,  
D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV, O.D. OSTROUMOVA,  
A.S. REVISHVILI, T.Z. SEISEMBEKOV,  
V.V. SKIBITSKY, Ye.V. SHLYAKHTO, M. Yu. SHCHERBAKOVA  
(cardiovascular surgery, dietetics, nutritionology)

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

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

### **Онкология, гематология и радиология**

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

### **Офтальмология**

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,  
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,  
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

### **Педиатрия**

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

### **Пульмонология и оториноларингология**

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

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

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

### **Урология и нефрология**

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

### **Эндокринология**

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

### **Эпидемиология и инфекции**

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,  
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,  
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

## Редакция

### **Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС**

**Выпускающие редакторы** Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректоры** О. ГЛАЗКОВА, В. КАЛИНИНА, Е. ПЕРВУШИНА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

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

### **Ophthalmology**

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,  
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,  
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

### **Pediatrics**

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

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

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

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

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

### **Urology and Nephrology**

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

### **Endocrinology**

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

### **Epidemiology and Infections**

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,  
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,  
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

## Editorial Staff

### **Editor-in-Chief T. CHEMERIS**

**Commissioning Editors** N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHEHILOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Correctors** O. GLAZKOVA, V. KALININA, Ye. PERVUSHINA

**Art Designers** T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

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

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

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

# Содержание

## Перспективные исследования

- Е.И. МАНУХИНА, Л.В. ХРУЩ  
Предикторы прогнозирования умеренной преэклампсии 6

## Лекции для врачей

- К.Р. БОНДАРЕНКО  
Периконцепционная поддержка микронутриентами:  
новая парадигма персонализированного подхода 10
- Ж.В. ШАРОЯН, К.Н. МЕЛКОВА, Е.Н. ЗОЛОТОВА,  
Г.П. ФРОЛОВ, Е.В. СИБИРСКАЯ  
Гормональная контрацепция:  
взгляд терапевта и гематолога 20

## Обзор

- Н.Ю. ИВАННИКОВ, Е.В. СИБИРСКАЯ, Е.С. ВАРАВКА  
Ведение беременности и родов у пациенток с опухолями  
головного мозга 26
- К.Е. САВИЦКАЯ, Е.В. СИБИРСКАЯ,  
И.В. КАРАЧЕНЦОВА, С.Ю. ВЕПРЕНЦОВА  
Особенности эмоционально-личностной сферы  
у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла 33
- Т.С. ПАНАСЕНКО, Е.В. СИБИРСКАЯ, А.А. РОМАШОВА  
Состояние репродуктивного здоровья девушек-подростков,  
рожденных от матерей с преэклампсией 40
- С.Ф. ТОРУБАРОВ, Е.В. СИБИРСКАЯ, К.А. БОРОВСКАЯ,  
А.В. ШМЕЛЬКОВ  
Эмболизация маточных артерий:  
методика, сравнение, результаты 45
- С.Ф. ТОРУБАРОВ, Н.Ю. ИВАННИКОВ,  
Е.В. СИБИРСКАЯ, Д.В. ГОРШКОВА  
Репродуктивное здоровье женщин с эпилепсией 52

## Клиническая практика

- Е.В. СИБИРСКАЯ, И.В. КАРАЧЕНЦОВА,  
Ю.А. КИРИЛЛОВА, И.А. МЕЛЕНЧУК, Е.В. ПАВЛОВА  
Синдром Майре в практике  
акушера-гинеколога 58
- О.С. ЗОЛОВОВИЦКАЯ, С.Н. ПОДОБА,  
Е.Е. ПОТЯКИНА, Э.Р. ДИЯРОВА, А.К. КУПЦОВА,  
Ю.В. ИНКИНА, В.Ю. СУХИНИН  
Трудности диагностики эндометриоза поперечной  
складки прямой кишки 62

## Медицинский форум

- Лаборатория интимного здоровья женщины 66
- Воспалительные заболевания органов малого таза:  
комплексный подход к повышению эффективности терапии.  
Что кроме антибиотиков? 78
- Кюретаж стенок матки в противовес клиническим  
протоколам. Восстановить репродуктивное здоровье:  
возможно, проблематично, «по судьбе»? 82

# Contents

## Prospective Studies

- Ye.I. MANUKHINA, L.V. KHRUSHCH  
Predictors of Mild Preeclampsia

## Clinical Lectures

- K.R. BONDARENKO  
Periconceptual Support with Micronutrients:  
a New Paradigm of a Personalized Approach
- Zh.V. SHAROYAN, K.N. MELKOVA, Ye.N. ZOLOTOVA,  
G.P. FROLOV, Ye.V. SIBIRSKAYA  
Hormonal Contraception:  
the View of a Therapist and a Hematologist

## Review

- N.Yu. IVANNIKOV, Ye.V. SIBIRSKAYA, Ye.S. VARAVKA  
Management of Pregnancy and Childbirth in Patients  
with Brain Tumors
- K.Ye. SAVITSKAYA, Ye.V. SIBIRSKAYA,  
I.V. KARACHENTSOVA, S.Yu. VEPRENTSOVA  
Features of the Emotional and Personal Sphere  
in Adolescent Girls with Menstrual Disorders
- T.S. PANASENKO, Ye.V. SIBIRSKAYA, A.A. ROMASHOVA  
Reproductive Health of Adolescent Girls Born to Mothers  
with Preeclampsia
- S.F. TORUBAROV, Ye.V. SIBIRSKAYA, K.A. BOROVSKAYA,  
A.V. SHMELKOV  
Embolization of the Uterine Arteries:  
Technique, Comparison, Results
- S.F. TORUBAROV, N.Yu. IVANNIKOV,  
Ye.V. SIBIRSKAYA, D.V. GORSHKOVA  
Reproductive Health of Women with Epilepsy

## Clinical Practice

- Ye.V. SIBIRSKAYA, I.V. KARACHENTSOVA,  
Yu.A. KIRILLOVA, I.A. MELENCHUK, Ye.V. PAVLOVA  
Myhre Syndrome in the Practice of an Obstetrician-Gynecologist:  
a Clinical Case
- O.S. ZOLOTOVITSKAYA, S.N. PODOBA,  
Ye.Ye. POTYAKINA, E.R. DIYAROVA, A.K. KUPTSOVA,  
Yu.V. INKINA, V.Yu. SUKHININ  
Diagnosis of Endometriosis of the Transverse Slope  
of the Rectum

## Medical Forum

- Laboratory of Women's Intimate Health
- Inflammatory Diseases of the Pelvic Organs:  
an Integrated Approach to Improving the Effectiveness of Therapy.  
What Besides Antibiotics?
- Curettage of the Uterine Walls as Opposed  
to Clinical Protocols. Restoring Reproductive Health:  
Perhaps, Problematic, 'by Fate'?



Российское общество  
акушеров-гинекологов



ФГБУ «НМИЦ АГП им.  
академика В.И. Кулакова»  
Минздрава России

# ОБЩЕРОССИЙСКИЙ ПРОЕКТ «РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ»

## ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2024



**СУРГУТ И УФО**

16 сентября



**ВОЛГОГРАД,  
АСТРАХАНЬ**

8-9 октября



**КРАСНОДАР**

10-11 октября



**ЕКАТЕРИНБУРГ**

22-23 октября



**ЧЕЛЯБИНСК**

24-25 октября



**УЛАН-УДЭ И ДФО**

1 ноября



**КАЗАНЬ**

7-8 ноября



**МОСКВА**

15-16 ноября



**УФА**

12-13 декабря

**Организационные вопросы:**

Сергей Хилев

Моб.: +7 (929) 909-01-32

E-mail: [school@roag-portal.ru](mailto:school@roag-portal.ru)

### ЖДЕМ ВАС НА ШКОЛАХ РОАГ! УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ

Проект «Школы РОАГ» всегда в тренде постдипломного образования, потому что именно мы его задаем



[ROAG-PORTAL.RU](http://ROAG-PORTAL.RU)

# Предикторы прогнозирования умеренной преэклампсии

Е.И. Манухина, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Л.В. Хрущ<sup>1,2</sup>

Адрес для переписки: Людмила Вадимовна Хрущ, dr.khrushch@yandex.ru

Для цитирования: Манухина Е.И., Хрущ Л.В. Предикторы прогнозирования умеренной преэклампсии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (35): 6–8.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-35-6-8

*Преэклампсия (ПЭ) является грозным осложнением беременности, лидирующим в структуре материнской и перинатальной смертности в мире. С учетом отсутствия эффективных методов лечения ПЭ и эклампсии и ограниченной доступности скрининговых программ необходимы дальнейшее изучение потенциальных биомаркеров и разработка новых методов прогнозирования для своевременного проведения профилактических мероприятий.*

*Цель* – улучшить возможности предикции ПЭ с помощью оценки уровней биомаркеров, данных анамнеза и клинических показателей для усовершенствования тактики ведения беременных из группы высокого риска по развитию ПЭ.

*Материал и методы.* Определены уровни ADAM-12 (методом иммуноферментного анализа), а также показатели стандартного биохимического скрининга первого триместра 180 беременных. В основную группу вошли 19 пациенток с умеренной ПЭ. В контрольную группу случайным образом были включены 38 женщин без ПЭ. Результаты исследования обрабатывались в программе StatTech 4.5.0.

*Результаты.* При умеренной ПЭ на сроке 11–13 недель определяется более высокий уровень ADAM-12. Уровни PAPP-A в основной и контрольной группах также имели статистически значимые отличия. Установлены важные анамнестические факторы риска, такие как ПЭ в анамнезе, наличие предшествующих гипертензивных расстройств и ожирение ( $p = 0,038$ ,  $p = 0,021$ ,  $p < 0,001$  соответственно). Риски ПЭ выше у беременных старше 28 лет с индексом массы тела более  $23,8 \text{ кг/м}^2$  и уровнем среднего артериального давления более 86 мм рт. ст.

*Заключение.* Предложенная модель с определением уровней ADAM-12, данных антенатального скрининга (уровень PAPP-A) и факторов риска может использоваться в клинической практике для прогнозирования и своевременного проведения профилактических и лечебных мероприятий.

**Ключевые слова:** преэклампсия, беременность, биомаркеры, предикция преэклампсии, ADAM-12

## Введение

Преэклампсия (ПЭ) – грозное осложнение гестации, которое ежегодно лидирует в структуре материнской и перинатальной смертности в мире, осложняя 5–7% беременностей [1, 2]. Преэклампсия и эклампсия входят в группу гипертензивной патологии вместе с гестационной артериальной гипертензией, гипертонической болезнью и хронической артериальной гипертензией. Развиваясь после 20-й недели беременности, ПЭ диагностируется по следующим критериям: гипертензия, протеинурия или полиорганная недостаточность [3].

Несмотря на некоторую положительную динамику в отношении снижения заболеваемости и смертности от ПЭ в развитых странах, общая статистика по-прежнему требует тщательного анализа и поиска потенциальных точек предикции. Особого внимания заслуживают ассоциированные с ПЭ осложнения: HELLP-синдром, преждевременные роды, замедление роста плода [4].

Преэклампсия относится к мультифакторной патологии со сложным этиопатогенезом. Значение имеют не только иммунные и генетические нарушения, но и экологические факторы. Формируемые под воздействием этих механиз-

мов, системный эндотелиоз и гипоперфузия в фетоплацентарном комплексе сопровождаются изменениями экспрессии ангиогенных и антиангиогенных факторов [5]. Наиболее изученными и применяемыми маркерами ПЭ являются проангиогенный фактор PlGF (плацентарный фактор роста) и соотношение антиангиогенного фактора sFlt-1 (fms-подобной тирозинкиназы-1) с PlGF. Эти показатели включены в международные программы скрининга ПЭ, в том числе в Российской Федерации, однако их применение остается достаточно ограниченным [6]. Необходимы дальнейшие поиск и изучение потенциальных патогенетических предикторов ПЭ, что позволит улучшить прогнозирование и материнские и перинатальные исходы.

## Материал и методы

Исследование проводилось с 2019 по 2022 г. на базе женской консультации при Павлово-Посадской больнице. В него были включены 180 беременных, у которых на сроке 11–13 недель определялись уровни ADAM-12 (дезинтегрин-12) и металлопротеиназы-12) в дополнение к стандартному биохимическому скринингу.





В ходе проспективного наблюдения на основании диагностирования ПЭ были сформированы две группы. Основную группу составили 19 пациенток с умеренной ПЭ, контрольную – 38 пациенток без ПЭ, отобранные случайным методом.

Диагноз ПЭ устанавливали на основании следующих критериев: уровни систолического и диастолического артериального давления (АД)  $\geq 140/90$  мм рт. ст. независимо от предшествующих показателей АД, протеинурия  $\geq 3$  мг за 24 часа или в двух порциях мочи, полученных с шестичасовым промежутком [7]. Среди пациенток основной группы случаев поздней ПЭ не зафиксировано, поэтому модель прогнозирования, использованная в данном исследовании, справедлива только для выявления группы риска беременных с поздней ПЭ.

Критерии включения беременных в основную группу:

- возраст старше 18 лет;
- развивающаяся одноплодная беременность без рисков хромосомных аномалий по данным первого скрининга и/или неинвазивного пренатального скрининга;
- наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- пороки развития и хромосомные аномалии, диагностированные после 14 недель;
- многоплодная беременность;
- сопутствующая негинекологическая патология, угрожающая жизни матери;
- невозможность подписания добровольного информированного согласия или его отзыва.

Исследование включало два этапа. На первом этапе анализировали уровни бета-хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и PAPP-A на сроке 11–13 недель, а также уровень ADAM-12 методом иммуноферментного анализа. На втором этапе проводилось проспективное наблюдение. Алгоритм обследования беременных соответствовал действующему на тот момент приказу Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572Н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“ (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Оценивали данные анамнеза, объективного обследования, клинико-лабораторные показатели и результаты инструментального обследования.

На основании полученных данных анализировали общее состояние, течение беременности, устанавливали факт наличия ПЭ и степень ее тяжести.

Полученные данные анализировали с использованием программы StatTech v. 4.5.0. Количественные показатели оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. При сравнительных расчетах использовали t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна – Уитни. Для наиболее значимых показателей выполняли ROC-анализ с построением ROC-кривой. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Данное исследование одобрено межвузовским комитетом по этике (протокол от 13 июня 2019 г. № 06-19) и выполнено с соблюдением этических норм. Каждая беременная подписала добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

## Результаты и обсуждение

При сопоставлении возраста, индекса массы тела (ИМТ) и среднего уровня АД в зависимости от факта последующего развития ПЭ установлены статистически зна-

чимые различия ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  соответственно для каждого из перечисленных показателей). Средний возраст пациенток основной группы составил  $29,32 \pm 3,54$  года, контрольной –  $25,16 \pm 2,65$  года. Проводилась оценка веса с расчетом ИМТ при первичном осмотре. ИМТ в основной группе превышал таковой у пациенток с физиологическим течением беременности –  $29,6$  [25,1–32,2] и  $21,4$  [20,5–22,4] кг/м<sup>2</sup> соответственно. Средний уровень АД в основной группе значимо превышал таковой в контрольной группе –  $93$  [88–98] и  $83$  [82–85] мм рт. ст.

Мы провели ROC-анализ для показателя возраста наблюдаемых и получили точку отсечения, равную 28 годам, с чувствительностью 73,7% и специфичностью 81,6%.

Получено пороговое значение 23,8 по показателю ИМТ при построении ROC-кривой с чувствительностью 100% и специфичностью 94,7%.

Кроме того, был проведен ROC-анализ вероятности развития ПЭ в зависимости от среднего уровня АД. Определено среднее значение АД – 86 мм рт. ст. При его превышении ПЭ прогнозируется с чувствительностью 84,2% и специфичностью 76,3%.

Оценивали значимость анамнестических факторов при прогнозировании ПЭ. Согласно полученным данным, при сопоставлении ПЭ в анамнезе, наличия предшествующих гипертензивных расстройств, ожирения в зависимости от группы выявлены существенные различия ( $p = 0,038$ ,  $p = 0,021$ ,  $p < 0,001$  соответственно). При анализе паритета, абортов в анамнезе, наличия антифосфолипидного синдрома, системной красной волчанки, заболеваний почек, фактора курения, беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий, эндометрита в анамнезе, инфекции мочевыводящих путей, невынашивания в анамнезе, самопроизвольного выкидыша в анамнезе в зависимости от группы достоверных различий не получено ( $p = 1,000$ ,  $p = 1,000$ ,  $p = 0,333$ ,  $p = 0,333$ ,  $p = 0,107$ ,  $p = 1,000$ ,  $p = 1,000$ ,  $p = 0,103$ ,  $p = 0,275$ ,  $p = 1,000$ ,  $p = 0,675$  соответственно).

Анализ данных продемонстрировал эффективность изучения уровней дезинтегрин, металлопротеиназы 12 и PAPP-A на сроке 11,6–13,6 недели. Получены доказательства наличия статистически значимых отличий в основной и контрольной группах. При этом у пациенток с ПЭ концентрация ADAM-12 оказалась значимо выше. При сопоставлении уровней PAPP-A и ADAM-12 в отношении последующего развития ПЭ получены достоверные различия ( $p = 0,003$ ,  $p < 0,001$  соответственно). Однако прогнозирование по уровню ХГЧ не дает таких надежных результатов ( $p = 0,339$ ).

Для оценки возможности предикции ПЭ по уровню ADAM-12 мы провели ROC-анализ и определили точку отсечения, равную 1,600 нг/мл. При уровне дезинтегрин и металлопротеиназы 12 выше 1,600 нг/мл существует вероятность развития данного осложнения гестации с чувствительностью 84,2% и специфичностью 100%.

## Заключение

У беременных старше 28 лет со средним уровнем АД  $> 86$  мм рт. ст. и ИМТ  $> 23,8$  кг/м<sup>2</sup> с гипертензивными расстройствами и ПЭ в анамнезе рекомендуется наряду

с PAPP-A оценивать уровень ADAM-12 для прогнозирования поздней умеренной ПЭ. Данная модель расширяет возможности раннего выявления группы риска для своевременного проведения профилактических мероприятий. В настоящее время для этих целей рекомендуется применение ацетилсалициловой кислоты в дозе 0,15 г/сут с 12-й до 36-й недели гестации [8]. При своевременном назначении препарата снижается частота ранней и тяжелой ПЭ, а также задержки развития плода [9]. Отсутствие эффективных методов лечения ПЭ подчеркивает важность проведения профилактических мероприятий в группе риска [10].

Следует отметить, что для предикции ранней и тяжелой ПЭ, а также при многоплодной беременности используется иной подход, чем при поздней и умеренной ПЭ и одноплодной беременности.

Главное ограничение нашего исследования – небольшое количество пациенток. Использование предложенного комбинированного метода можно рекомендовать для прогнозирования поздней умеренной ПЭ и проведения профилактических мероприятий после дополнительного изучения эффективности на большей выборке с целью улучшения материнских и перинатальных исходов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Feng W., Luo Y. Preeclampsia and its prediction: traditional versus contemporary predictive methods. *Fetal Neonatal. Med.* 2024; 37 (1): 2388171.
2. Senousy M.A., Shaker O.G., Elmaasrawy A.H., et al. Serum lncRNAs TUG1, H19, and NEAT1 and their target miR-29b/SLC3A1 axis as possible biomarkers of preeclampsia: Potential clinical insights. *Noncoding RNA Res.* 2024; 9 (4): 995–1008.
3. Tomkiewicz J., Darmochwał-Kolarz D.A. Biomarkers for early prediction and management of preeclampsia: a comprehensive review. *Med. Sci. Monit.* 2024; 30: 944104.
4. Siepen C., Brennecke S. Does a sFlt-1/PIGF ratio result > 655 before 34 weeks' gestation necessitate preterm delivery within 2 days? A retrospective observational study. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2024; 3 (1): 2371047.
5. Chen J., Xu X., Xu X., et al. Prediction of preeclampsia using maternal circulating mRNAs in early pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2024; 310 (1): 327–335.
6. Zitouni H., Chayeb V., Ben A., et al. Preeclampsia is associated with reduced renin, aldosterone, and PIGF levels, and increased sFlt-1/PIGF ratio, and specific angiotensin-converting enzyme Ins-Del gene variants. *Reprod. Immunol.* 2023; 157: 103924.
7. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации, 2021 // [cr.minzdrav.gov.ru/recomend/637\\_1](http://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/637_1).
8. Mao J.Y., Luo S., Wang L., et al. Impact of low-dose aspirin exposure on obstetrical outcomes: a meta-analysis. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2024; 37 (1): 2345294.
9. Gu W., Lin J., Hou Y.Y., Lin N. Effects of low-dose aspirin on the prevention of preeclampsia and pregnancy outcomes: a randomized controlled trial from Shanghai, China. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2024; 5 (302): 95.
10. D'Antonio F., Khalil A., Rizzo G., et al. Aspirin for prevention of preeclampsia and adverse perinatal outcome in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2023; 5 (2): 100803.

## Predictors of Mild Preeclampsia

Ye.I. Manukhina, PhD, Prof.<sup>1</sup>, L.V. Khrushch<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine

<sup>2</sup> Pavlovo-Posad Hospital

Contact person: Lyudmila V. Khrushch, [dr.khrushch@yandex.ru](mailto:dr.khrushch@yandex.ru)

*Preeclampsia is a formidable complication of pregnancy, leading in maternal and perinatal mortality in the world. Given the lack of effective treatments for preeclampsia and eclampsia and the limited availability of screening programs, it is necessary to further study possible biomarkers and develop new forecasting methods for timely preventive measures.*

**The aim** is to improve the possibilities of predicting preeclampsia by evaluating biomarker levels, medical history and clinical indicators to improve the management of pregnant women at high risk for the development of preeclampsia.

**Material and methods.** The results of determining the levels of ADAM-12 (by ELISA), as well as indicators of standard biochemical screening of the first trimester of 180 pregnant women are presented. The main group included 19 patients with moderate preeclampsia. 38 women without preeclampsia were randomly included in the control group. The results of the study were processed in the StatTech 4.5.0 program.

**Results.** Data have been obtained indicating that with moderate preeclampsia at 11-13 weeks, a higher level of ADAM-12 is determined. It was shown that PAPP-A levels in the main and control groups also had statistically significant differences. Important anamnestic risk factors such as a history of preeclampsia, the presence of previous hypertensive disorders and obesity were identified ( $p = 0.038$ ,  $p = 0.021$ ,  $p < 0.001$ , respectively). It has been shown that the risks of preeclampsia are higher in pregnant women over 28 years of age with a BMI above 23.8 and with an average blood pressure level of more than 86 mmHg.

**Conclusion.** The results of identifying the risk of preeclampsia based on the proposed model with the determination of ADAM-12 levels, antenatal screening data (PAPP-A level) and risk factors can be used in clinical practice to predict and timely carry out preventive and curative measures.

**Keywords:** preeclampsia, pregnancy, biomarkers, preeclampsia prediction, ADAM-12



**27–29 ноября  
2024 года**

«Рэдиссон Славянская»,  
гостиница и деловой центр  
Москва, Площадь Европы, 2

**XVII** ВСЕРОССИЙСКИЙ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС



## **АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И НЕОНАТОЛОГИИ**



В фокусе научной программы конгресса широкий спектр тем, каждая из которых продиктована мировыми тенденциями в медицине и является основополагающей для дальнейшего успешного развития анестезии и реанимации в акушерстве и неонатологии. Особое внимание будет уделено алгоритмам междисциплинарного взаимодействия специалистов, что способствует не только расширению профессиональных компетенций, но и решению глобальной задачи – снижению материнской, перинатальной и младенческой смертности.

Важной частью программы станут школы неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, медицинских сестер неонатологического профиля и медсестер-анестезистов, в ходе которых у участников будет возможность не только перенять опыт у лучших специалистов, но и отработать практические навыки на симуляционно-тренинговом оборудовании.

Конгресс включен в приказ Минздрава России №726 от 29 декабря 2023 года «Об утверждении плана научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2024 год».



Параллельно научной программе в дни проведения конгресса пройдет выставка ведущих отечественных и зарубежных компаний, на которой участники смогут ознакомиться с современным оборудованием, фармпрепаратами для работы врачей-анестезиологов и неонатологов, а также с профессиональной литературой ведущих медицинских издательств.

\* Заявка по мероприятию будет представлена в Комиссию по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования (НМО).



Подробная информация  
и регистрация



Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Ивент»  
+7 (495) 721-88-66 | mail@medievent.ru

# Периконцепционная поддержка микронутриентами: новая парадигма персонифицированного подхода

К.Р. Бондаренко, д.м.н.

Адрес для переписки: Карина Рустамовна Бондаренко, karinabond@mail.ru

Для цитирования: К.Р. Бондаренко. Периконцепционная поддержка микронутриентами: новая парадигма персонифицированного подхода. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (35): 10–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-35-10-18

*Сложившаяся неблагоприятная демографическая ситуация в РФ диктует необходимость поиска резервов по улучшению перинатальных исходов и повышению рождаемости. В связи с тем, что рождение здорового ребёнка во многом определяется образом жизни будущей матери, в первую очередь характером питания, важнейшими составляющими консультирования на прегравидарном этапе являются оценка и оптимизация пищевого рациона женщины с последующей корректировкой микронутриентного статуса. В обзоре представлено научное обоснование безопасности и эффективности применения различных витаминов, минералов и микроэлементов в периконцепционном периоде с учетом персональных потребностей женщины.*

**Ключевые слова:** микронутриенты, витамины, минералы, поливитаминные комплексы, гиповитаминоз, прегравидарное консультирование, периконцепционный период

Недавно опубликованные данные Росстата демонстрируют тревожную динамику рождаемости на территории Российской Федерации: число родившихся детей с января по июнь текущего года сократилось в абсолютном выражении на 16,6 тыс. по сравнению с аналогичным периодом прошлого года (с 616,2 тыс. до 599,6 тыс. в 2023 и 2024 гг. соответственно) [1]. Указанный негативный тренд в естественном движении населения РФ диктует необходимость поиска резервов для повышения женской фертильности, более активного внедрения превентивных мероприятий, направленных на снижение акушерских осложнений, перинатальной заболеваемости и смертности. Поскольку рождение здорового ребенка во многом определяется образом жизни женщины, в частности характером питания [2, 3], важнейшими составляющими периконцепционного консультирования являются оценка и оптимизация пищевого рациона будущей матери с обязательной корректировкой микронутриентного статуса, ведь избыточное или недостаточное поступление отдельных витаминов, минералов и микроэлементов может оказывать прямое негативное влияние на фертильность и исход гестации.

Одновременно с этим в последние десятилетия регистрируется неуклонный рост рынка биологически активных добавок (БАД), предназначенных для поддержания и восстановления женской фертильности. Так, по данным DSM

Group, численность производителей БАД на территории РФ за четыре года увеличилась на треть.

К началу 2024 г. число таких компаний превысило 1200. Одновременно почти в два раза возросло количество наименований БАД – более 17 тыс. ассортиментных единиц, в том числе собственных торговых марок различных аптечных сетей. В 2023 г. в рейтинге БАД по объему продаж добавки, влияющие на репродуктивную систему, находились на пятом месте с приростом на 15,9% по сравнению с 2022 г. [4].

Следует отметить, что назначением БАД в российских реалиях нередко занимаются «самопровозглашенные специалисты» в области нутрициологии, которые берут на себя ответственность в форме удаленного консультирования корректировать питание женщин перед планированием беременности, как правило, с помощью многокомпонентных схем, включающих до 20 и более наименований БАД.

В качестве примера продемонстрируем «авторскую схему прегравидарной подготовки» (*орфография и пунктуация автора сохранены*) нутрициолога без базового медицинского образования для пациентки с ановуляторным бесплодием, проживавшей в Москве (по состоянию на 2021 г.) (врезка 1). Сочетание рекомендованного множества микронутриентов, обоснованность их применения с целью улучшения исхода беременности, а главное – безопасность для плода



и здоровья новорожденного, очевидно, не изучались в рамках качественных исследований.

Без сомнения, указанные тренды вызывают в профессиональном медицинском сообществе беспокойство относительно эмбриотоксичности, тератогенности и безопасности для здоровья новорожденных многочисленных микронутриентов и их комбинаций (нередко от незарегистрированных на территории РФ производителей), принимаемых женщинами в прекоцепционном периоде и во время беременности.

Цель данного обзора – научно обосновать безопасность и эффективность применения различных витаминов, минералов и микроэлементов в периконцепционном периоде с учетом персональных потребностей женщины.

В реальной отечественной клинической практике для назначения микронутриентной поддержки на прегравидарном этапе акушер-гинеколог руководствуется действующими клиническими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) [5], которые отражают универсальные подходы к обеспечению необходимыми микронутриентами, но не учитывают уникальные паттерны пищевого поведения женщины (вегетарианство, веганство, отказ от молочных продуктов и др.).

Для своевременного выявления дефицита отдельных витаминов и микроэлементов в периконцепционном периоде Международная федерация гинекологии и акушерства (FIGO) разработала чек-лист (врезка 2), представляющий собой краткий опросник для женщин, готовящихся к зачатию, и беременных на ранних сроках гестации, позволяющий оценить возможные пробелы в питании и осуществить соответствующую коррекцию [6].

На основании результатов анкетирования акушер-гинеколог разрабатывает индивидуальный план прегравидарного обследования для лабораторного подтверждения дефицита витаминов и микронутриентов и при необходимости – поддержки в виде модификации пищевого поведения и дополнительного употребления БАД.

В зависимости от состава выделяют БАД, представленные одним микронутриентом/витамином (например, витамин D), двумя (в частности, калия йодид и фолиевая кислота (ФК)) или несколькими микронутриентами/витаминами в форме таблеток, порошков или капсул.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2020 г. обновила руководство по пренатальному консультированию [7] и включила в него выводы систематического обзора [8] о пользе употребления во время беременности мультивитаминных комплексов, содержащих 13–15 микронутриентов. Необходимо подчеркнуть, что включенные в обзор исследования действительно продемонстрировали позитивное влияние поливитаминов на исход беременности, но для женщин, проживающих в странах с низким и средним уровнем дохода, таких как Малави, Нигер, Нигер, Пакистан, Зимбабве, Бангладеш, Буркина-Фасо, Китай, Гамбия, Гана, Гвинея-Бисау, Индонезия [8]. Релевантность полученных данных для россиянок весьма сомнительна, поскольку показатели экономического состояния российского общества, в котором в 2023 г. уровень бедности обновил исторический минимум [9],

### Врезка 1. Вариант прекоцепционной подготовки с помощью БАД от нутрициолога

- Магний (цитрат) – 150 мг 3 раза в день
- Цинк – 30 мг в день
- Витамины группы В – 2 шт в день разбить на два приема – утро + день
- В12 – 30 мг в день
- В2 – 50 мг в день
- В3 – 250 мг в день
- В6 – 50 мг в день
- В5 – 450 мг в день
- Биотин
- L-карнитин – 500 мг в день
- Витамин D – 5000 ед через день
- Витамин С – 750 мг 2 раза в день
- Бетаин HCl – по 650 мг 1-3 раза в день с тяжелой пищей
- Ох Bile – желчные кислоты – по 1 шт с каждой едой до 3 шт в день
- Ферменты – по 1 шт с каждой едой до 3 шт в день
- Цитруллин-маллат – 2 гр в день
- D-Ribose – 1/2 ложки 2 раза в день
- Уроваксом – 1 капс в день 6 месяцев
- Д-манноза – 2 гр с сути до 6 мес
- Убихинон – 1 капсулу Коэнзим Q10 100 мг – 1 раз в день (пить один месяц потом месяц перерыв)
- Экстракт черного перца (плоды) (стандартизированный до содержания 95% пиперина)
- Бета-аланин 1000 мг
- 1 – минералы комплекс – 1 капсула в день в ней
- Цинк (в виде монометионина цинка) 20 мг
- Медь (в виде хелатного биглицината меди) 2 мг
- Марганец (в виде сульфата марганца) 2 мг
- Хром (в виде хелатного никотината глицината хрома) 400 мкг
- Молибден (в виде хелата глицината молибдена) 250 мкг
- Бор (в виде комплекса цитрата, аспартата и глицината бора) 3 мг
- Ванадилсульфат (содержит 750 мкг ванадия) 3,75 мг

исключают риски множественных дефицитов микронутриентов для большинства наших соотечественниц.

Несмотря на изменения, внесенные в международные рекомендации ВОЗ [7], эксперты РОАГ в обновленном протоколе «Нормальная беременность» (2023) вновь не рекомендуют рутинно назначать поливитамины, содержащие 13–15 компонентов, женщинам из группы низкого риска множественного гиповитаминоза [5]. Вероятно, это обусловлено различиями социально-экономическими показателями РФ и стран Африканского региона, жительницы которых в основном и представляли выборку для систематического обзора [8].

Аналогично подошли к проблеме британские эксперты (NICE), которые не стали экстраполировать на население своей страны результаты исследований, проведенных с участием женщин из стран с низким уровнем дохода [10]: актуальные рекомендации указывают на необходимость дополнительного употребления будущей матерью лишь двух добавок – ФК и витамина D.

Рекомендации ВОЗ о пользе мультивитаминных комплексов в периконцепционном периоде для всех женщин



## Healthy mother, healthy baby – Nutritional questionnaire for pre-pregnant / early pregnant women

### Врезка 2. Опросник по питанию для женщин в периконцепционном периоде (FIGO с изменениями)

1. Есть ли у вас какие-либо особые диетические требования (например, вегетарианство, веганство, пищевая аллергия)?
2. Ваш ИМТ \_\_\_\_\_ кг/м<sup>2</sup>
3. Особенности питания:
  - вы едите мясо или курицу 2–3 раза в неделю? Да/нет
  - регулярно ли вы съедаете более 2–3 порций фруктов или овощей в день? Да/нет
  - едите ли вы рыбу хотя бы 1–2 раза в неделю? Да/нет
  - употребляете ли вы молочные продукты (например, молоко, сыр, йогурт) каждый день? Да/нет
  - едите ли вы цельнозерновые углеводные продукты (черный хлеб, коричневые макароны, коричневый рис и т.д.) хотя бы раз в день? Да/нет
  - употребляете ли вы пирожные, выпечку или сладкие напитки реже 5 раз в неделю? Да/нет
4. Другие особенности:
  - если вы беременны, принимали ли вы фолиевую кислоту до зачатия? Да/нет
  - регулярно ли вы находитесь на солнце (лицо, руки и кисти не менее 10–15 минут в день)? Да/нет
 проверил ли врач/медсестра уровень вашего гемоглобина? Да/нет  
 Если вы ответили «нет» на один из вопросов в разделах 3 или 4, то вам потребуется более подробная оценка вашего статуса питания.

[7], независимо от их социально-экономического статуса, характера питания, уровня физической активности, наличия вредных привычек, времени пребывания на солнце, показателей соматического и репродуктивного здоровья, особенностей окружающей среды и других факторов, не только исключают любую возможность персонализированного подхода и в определенной степени обезличивают пациентку, но также могут нести потенциальные риски для плода с точки зрения избыточного потребления отдельных микронутриентов. В частности, можно ожидать токсических эффектов при переизбытке жирорастворимых витаминов, прежде всего витамина А, потребление высоких доз которого (> 10 000 МЕ) в первые 60 дней после зачатия повышает риск формирования серьезных пороков развития эмбриона [11]. Наряду с этим показано, что перегрузка витаминами при сбалансированном рационе повышает вероятность гестационного диабета беременных [12].

Входящие в состав многих мультивитаминных комплексов минеральные вещества и микроэлементы, такие как медь (Cu), цинк (Zn), молибден (Mo), селен (Se), литий (Li), железо (Fe), хром (Cr) и марганец (Mn), крайне необходимы для поддержания гомеостаза в организме и функционирования репродуктивной системы [13]. Однако при назначении поливитаминов перед клиницистом возникает закономерный вопрос: какие последствия для

фертильности и исходов беременности может иметь переизбыток микроэлементов, потребляемых в виде добавок, у нормально питающихся женщин? Несмотря на то что результаты исследований ограничены и крайне противоречивы [14], в одной из работ 2024 г. с участием бесплодных женщин было показано, что избыток селена и молибдена в фолликулярной жидкости и цельной крови снижает эффективность процедуры экстракорпорального оплодотворения на разных этапах [15]. Как известно, кривая реакций организма на воздействие селена (как и многих других микронутриентов) имеет U-образную форму с узким диапазоном безопасности. Сказанное означает, что добавки селена могут быть полезны для людей с его дефицитом, но чрезмерное воздействие селена может вызвать неблагоприятные последствия для здоровья (например, мужское бесплодие) [16]. Таким образом, дополнительные добавки селена не рекомендуются для людей с достаточным уровнем этого микроэлемента [17]. Не исключено, что отношение «доза – реакция» при употреблении других микроэлементов также детерминруется исходным статусом насыщенности [18], который далеко не всегда оценивается на старте назначения, что позволяет в определенной степени рассматривать слепое назначение множества микронутриентов небезопасным вмешательством. В то же время ранее было показано, что некоторые микроэлементы и витамины конкурируют за усвоение в организме [19]. В связи с этим одновременный прием действительно важных микроэлементов, например железа и кальция [20], может оказаться не таким эффективным, как ожидалось. Вероятность развития анафилактических реакций для женщин с известной аллергией на поливитаминовые комплексы явно может быть выше из-за большого числа входящих в состав добавок компонентов и вспомогательных субстанций.

При этом необходимо подчеркнуть, что в руководстве ВОЗ [7] с целью обеспечения адекватного нутритивного статуса женщин во время беременности прежде всего рекомендуется употреблять здоровую и сбалансированную пищу. Выраженное смещение фокуса внимания с качества питания на использование поливитаминовых добавок выглядит нелогичным и нецелесообразным [21], поскольку здоровое питание будущей матери не может измеряться количеством употребляемых витаминных добавок, а скорее, научно обоснованным дополнением пищевого рациона строго ограниченным числом качественных витаминов, минералов и микроэлементов с учетом индивидуальных потребностей на прегравидарном этапе.

Среди множества микронутриентов лишь отдельные витамины и микроэлементы способны позитивно влиять на акушерские исходы.

Так, с точки зрения доказательной медицины женщины не нуждаются в дополнительном приеме добавок с витаминами А, С, В<sub>6</sub>, которые не оказывают положительного влияния на течение беременности [5, 22–24].

Напротив, большинство международных и территориальных руководств по преконцепционному консультированию (ВОЗ, РОАГ, NICE и др.) демонстрируют единство позиции в отношении необходимости дополнительного приема ФК абсолютно всеми женщинами



на этапе подготовки к зачатию и в ранние сроки гестации для профилактики дефектов нервной трубки (ДНТ) [5, 7, 10]. Тем не менее в России ежегодно рождается около 1500 детей со *spina bifida* [25], что указывает на недостаточную осведомленность населения о важности периконцепционного употребления женщиной добавок с ФК.

Большинство женщин нуждается в ФК в дозе 400 мкг ежедневно за два-три месяца до беременности и в течение первых 12 недель гестации независимо от доли продуктов или напитков, богатых фолатами (например, горох, фасоль, авокадо, апельсиновый сок) в пищевом рационе. В клиническом протоколе «Нормальная беременность» [5] указывается, что профилактический прием ФК может быть рекомендован в ежедневной дозе 400–1000 мкг в зависимости от риска возникновения ДНТ, но без уточнений правил подбора дозы. К сожалению, в действующем протоколе также не представлен четкий перечень состояний/заболеваний, при которых показано назначение высоких доз ФК, а описаны отдельные группы, требующие увеличения дозы (наличие ДНТ в личном или семейном анамнезе, наличие синдрома мальабсорбции). Кроме того, в рекомендациях РОАГ отсутствуют сведения о максимальной суточной дозе ФК (4000 или 5000 мкг) в группе высокого риска ДНТ, а также об эффективности и безопасности активных метаболитов ФК, что диктует необходимость восполнения информационных пробелов данными из международных документов и выводами качественных исследований.

Высокие дозы ФК необходимы женщинам с личным анамнезом ДНТ, наличием плодов/детей с ДНТ, а также при наличии ДНТ у партнера или рождении ребенка с ДНТ у партнера в предыдущих отношениях [26].

Ряд фармакологических средств уменьшают доступность ФК и повышают вероятность возникновения ДНТ, что требует назначения пациенткам, принимающим, например, противоэпилептические препараты, более высоких доз ФК. Целиакия, воспалительные заболевания кишечника, обширная резекция кишечника или шунтирование в анамнезе, тяжелые болезни печени, почечная недостаточность, тяжелая алкогольная зависимость также являются показаниями для употребления ФК в высоких дозах [26].

Серой зоной в подборе оптимальной дозы ФК считается сахарный диабет и ожирение у будущей матери. Рекомендуемые дозы ФК для женщин с сахарным диабетом варьируются в диапазоне от 400 до 1000 мкг в различных клинических рекомендациях [26–28]. Отдельные исследования относительно приема высоких доз ФК для профилактики ДНТ у женщин с ожирением демонстрируют отсутствие эффектов [29]. Однако, например, канадский гайдлайн (2022) подчеркивает, что в ряде случаев «может потребоваться более персонализированная оценка для приема ФК с целью предотвращения ДНТ, например определение концентрации ФК в сыворотке крови» и прием более высоких доз ФК женщинами с избыточным весом [26].

Рутинное назначение высоких доз ФК в периконцепционном периоде вызывает определенные опасения в связи участием ФК в метилировании ДНК и развитии эпигенетических изменений как в организме жен-

щины, так и у потомства [30]. Установлено, что у детей, рожденных от матерей, длительно употреблявших высокие дозы ФК, чаще диагностировали атопические, неврологические, эндокринные, а также онкологические заболевания [31, 32].

Наиболее известными неблагоприятными последствиями избыточного употребления ФК для женского здоровья считаются запоздалая диагностика дефицита витамина  $B_{12}$  и развитие необратимых неврологических нарушений [14].

В клинических рекомендациях РОАГ «Нормальная беременность» [5] отсутствуют комментарии относительно еще одной группы риска по рождению детей с ДНТ – женщины с полиморфизмами в генах, регулирующих фолатный цикл. Ключевым ферментом каскадного цикла биохимических реакций по преобразованию гомоцистеина в метионин является фермент метилентетрагидрофолатредуктаза (МТНФР), полиморфизмы в генах которого (например, МТНФР 677С->Т или 677ТТ) приводят к накоплению эмбриотоксичного гомоцистеина и нарушению гестационного процесса. Как известно, ФК всасывается в проксимальном отделе тонкой кишки и, будучи биологически нефункциональной молекулой, восстанавливается до метаболитически активной формы L-5-метилтетрагидрофолата (L-5-МТНФ). Носители же полиморфизмов в генах, связанных с метаболизмом или усвоением ФК, могут испытывать дефицит L-5-МТНФ, которым обеспечиваются все основные биологические эффекты ФК, в том числе закрытие нервной трубки плода. По некоторым данным, носители подобных полиморфизмов могут получить большую пользу от применения доступной и естественной формы L-5-МТНФ вместо синтетической ФК [33–35]. В отличие от биологически неактивной ФК форма L-5-МТНФ не имеет допустимого верхнего уровня потребления и не маскирует дефицит витамина  $B_{12}$  [33]. Хотя большинство международных гайдлайнов пока не рекомендуют использовать в периконцепционном периоде биологически активный метаболит L-5-МТНФ вместо или в дополнение к ФК, число исследований, в которых заявляется о смене парадигмы в профилактике фолатзависимых ДНТ в направлении использования L-5-МТНФ в качестве как минимум безопасного, а возможно, и более эффективного средства профилактики ДНТ, увеличивается [34, 35]. При этом обычная ФК, которая рекомендована всем женщинам начиная с этапа планирования беременности, также необходима.

Фолатный цикл – один из важнейших биологических процессов, при котором из синтетической формы ФК в результате превращений образуются метаболиты – дигидрофолат и тетрагидрофолат, необходимые для синтеза ДНК. Дефицит фолатов и его метаболитов может приводить к увеличению риска врожденных пороков развития плода [36].

Следует отметить, что прием ФК не рекомендуется отменять во втором триместре, поскольку, по данным систематического обзора, дальнейшее употребление ФК снижает риск преэклампсии [37].

Несмотря на интенсивное изучение вопроса, сохраняется неопределенность в отношении целесообразности,

эффективности и безопасности периконцепционного приема добавок витамина D, оптимальных доз и референсных сывороточных уровней для беременных, возможностей сочетания с другими минералами и витаминами [38, 39].

Обновленный Кокрейновский обзор 2024 г. [38], из которого исключили 21 ранее проведенное исследование и добавили одно новое, вновь поставил под сомнение способность витамина D (изолированно или в сочетании с кальцием) положительно влиять на акушерские исходы. В метаанализе показано, что добавки витамина D по сравнению с их отсутствием или плацебо имеют неубедительные доказательства о влиянии на риск преждевременных родов, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов. Единственное исследование, включенное в метаанализ, продемонстрировало снижение риска тяжелого послеродового кровотечения у беременных, принимающих витамин D. Эффекты витамина D в аспекте снижения риска рождения маловесных детей также несколько противоречивы: с одной стороны, показано снижение риска, с другой – высокое верхнее значение доверительного интервала не исключает вероятности увеличения данного риска. По мнению группы экспертов, образовавшиеся информационные лакуны относительно роли витамина D при беременности требуют проведения высококачественных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

Новейшие международные рекомендации Эндокринного общества (2024) [39] намного увереннее подчеркивают значимость для гестационного процесса поддержания оптимальных уровней сывороточного витамина D (25[ОН]D) в организме матери, поскольку очень низкий уровень витамина D (25[ОН]D < 10–12 нг/мл или < 25–30 нмоль/л) связан с повышенным риском неонатальных гипокальциемических судорог, кардиомиопатии и неонатального рахита с потенциально смертельными исходами. Более того, многочисленные исследования указывают на наличие связи между низким уровнем 25[ОН]D < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) и повышенным риском гипертензивных расстройств во время беременности (гестационная гипертензия, преэклампсия, эклампсия и HELLP-синдром). При этом в настоящее время отсутствуют научные доказательства, свидетельствующие о том, что во время гестации изменяется потребность будущей матери в витамине D. Взвешивая потенциальные преимущества и недостатки, связанные с назначением витамина D, эксперты Эндокринного общества [39] предполагают наличие умеренной пользы и минимального вреда от эмпирического назначения витамина D для снижения акушерских и перинатальных осложнений, а именно преэклампсии (ожидаемое снижение на 2,3%), внутриутробной гибели плода (на 0,6%), преждевременных родов (на 2,8%), синдрома задержки роста плода (на 4,1%) и неонатальной смертности (ожидаемое снижение на 0,8%). В клинических исследованиях, включенных в систематический обзор, дозы витамина D варьировались в пределах от 600 до 5000 МЕ (15–25 мкг) в сутки, со среднесуточным потреблением в дозе 2500 МЕ (63 мкг).

Интересно, что группа экспертов преимущественно из-за экономических соображений предлагает назначать добавки витамина D без предварительного тестирования и последующего мониторинга сывороточных концентраций 25[ОН]D при условии, что рекомендуемые дозы витамина D находятся в пределах допустимого уровня потребления.

Раздел клинических рекомендаций РОАГ [5], посвященный назначению беременным добавок витамина D, полностью согласуется с международными тенденциями и демонстрирует осторожность в отношении высоких доз витамина D. Холекальциферол в РФ рекомендуется принимать ежедневно с целью профилактики его дефицита и предотвращения акушерских осложнений в группах риска по гиповитаминозу (женщины с темной кожей, витилиго, имеющие ограничения пребывания на солнце, с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, с недостаточным питанием, ожирением, диабетом) в невысокой дозе – 500–1000 МЕ. В реальной российской клинической практике относительно доступным считается лабораторное тестирование для оценки исходного сывороточного уровня 25[ОН]D, что потенциально способствует реализации индивидуального подхода к решению задачи эффективной профилактики дефицита витамина D с назначением при необходимости более высоких доз (до 4000 МЕ в первом триместре) [40].

Другим ключевым микронутриентом, поддерживающим женскую фертильность, обеспечивающим физиологическое течение беременности и родов через функционирование щитовидной железы, является йод. В исследовании с участием 501 женщины с установленным умеренным или тяжелым дефицитом йода зарегистрирована отсрочка наступления беременности, а шансы забеременеть в каждом менструальном цикле были ниже на 46% по сравнению с женщинами без дефицита йода. Среди женщин с легким дефицитом йода эта связь была минимальной [41, 42]. Из-за географических особенностей РФ находится на третьем месте среди стран, территории которых признаны дефицитными по содержанию йода. Проблема йододефицита актуальна для всех регионов нашей страны, но особенно для Забайкалья, Кузбасса, Алтая, Республики Тыва, Северного Кавказа, Башкортостана, Ямало-Ненецкого автономного округа, Удмуртии и т.д. [43]. Суточная потребность в йоде при беременности в РФ достигает 220–290 мкг, которая частично удовлетворяется потреблением йодированной соли, содержащейся в пище, и дополнительного приема йодида калия в дозе до 200 мкг в день за 2–3 месяца до зачатия. Недостаточное поступление йода в организм будущей матери может привести к гестационному гипотиреозу и кретинизму у ребенка [7, 43]. Необходимо отметить, что беременным не рекомендуется в качестве источника йода употреблять добавки, изготовленные на основе морской травы и водорослей, так как точное содержание йода в фитопрепаратах строго не контролируется.

Помимо йода в фокусе пристального внимания каждого специалиста, проводящего прекоцепционное обследование и консультирование, находится важнейший микроэлемент – железо [2]. В обновленном руководстве





РОАГ [5] не рекомендуется рутинное назначение женщинам в периконцепционном периоде добавок с железом, что, по всей видимости, подразумевает необходимость оценки питания каждой отдельной пациентки и определения персональной потребности в дополнительном приеме.

Индивидуализация подхода к контролю уровня железа на прегравидарном этапе, в соответствии с рекомендациями РОАГ, реализуется посредством обследования планирующих беременность на наличие анемии по результатам общего анализа крови и латентного дефицита железа – по уровню ферритина крови, самого чувствительного показателя запасов железа в организме [5]. Интересно, что у субфертильных женщин чаще регистрируются значения сывороточного ферритина  $< 30$  мкг/л по сравнению с фертильными (33,3 и 11,1% соответственно;  $p = 0,023$ ) [44]. Установлено, что увеличение запасов ферритина в организме женщины на прегравидарном этапе до уровня  $> 70$  мкг/л может по крайней мере помочь избежать приема препаратов железа во время гестации [45].

По данным ВОЗ, к одной из самых уязвимых групп населения по развитию железодефицитных состояний относятся беременные, среди которых распространённость анемии достигает 38% [46]. Это требует регулярного мониторинга показателей обмена железа (уровня гемоглобина, эритроцитарных индексов, ферритина и др.) во время беременности и по показаниям назначения препаратов железа для профилактики и лечения анемии, а также послеродового сепсиса, рождения маловесных детей и преждевременных родов [7].

Помимо железа некоторым беременным может понадобиться дополнительное назначение препаратов кальция при его недостаточном содержании в пище. Дефицит кальция можно установить по стандартизированным калькуляторам, например на сайте ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России [47]. Женщинам со сниженным потреблением кальция с продуктами питания для снижения риска преэклампсии рекомендуется ежедневный прием внутрь добавок кальция в дозе 1,5–2 г в пересчете на кальций [7].

Не менее значимыми для функционирования женской репродуктивной системы, течения беременности и здоровья потомства являются незаменимые для организма омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК): эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты (ДГК). На первый взгляд, рекомендации, представленные в клиническом протоколе «Нормальная беременность» [5], об отсутствии необходимости в рутинном назначении омега-3 ПНЖК кажутся противоречащими ранее установленным фактам о роли омега-3 ПНЖК для эмбриогенеза, формирования сетчатки плода, а также дальнейшего нейрокогнитивного развития новорожденного, в том числе речевых функций, памяти, внимания и моторики [48]. Очевидно, эксперты таким образом подчеркивают избирательность подхода к добавкам омега-3 ПНЖК в зависимости от потребления будущей матерью морской рыбы или морепродуктов – природных источников ДГК. Последняя посредством подавления воспалительных реак-


ций, усиления вазодилатации, уменьшения агрегации тромбоцитов снижает риск преждевременных родов, а также преэклампсии у беременных из группы низкого акушерского риска. Однако чрезмерное употребление морской рыбы во время беременности, как ни парадоксально, небезопасно, поскольку жирная рыба может содержать вредные вещества, такие как диоксин, микропластик, а также различные токсичные микроэлементы (например, ртуть, свинец и кадмий) [48, 49]. В случае если потребление рыбы превышает лимит в две порции за неделю (примерно 340 г), органическая ртуть и другие токсины, содержащиеся в морепродуктах, могут стать опасными для матери и плода [50]. Альтернативой для беременных с низким потреблением морепродуктов может служить прием добавок с ДГК в дозе 200 мг/сут [7]. На сайте некоммерческой организации «Американская ассоциация беременных» размещены практические рекомендации для женщин о подборе добавок с омега-3 ПНЖК, которые включают уточнение деталей производственного процесса на предмет соответствия стандартам качества, оценку добавки на наличие неприятного рыбного запаха, который возникает только при окислении ПНЖК и появлении прогорклых жиров, а также выраженного рыбного вкуса, поскольку высококачественные добавки, как правило, лишены его. Кроме того, беременным рекомендуется избегать приема добавок омега-3 ПНЖК с искусственными ароматизаторами, поскольку они, вероятнее всего, маскируют прогорклое масло [51].

К особенностям питания населения большинства регионов РФ относится недостаточное потребление морепродуктов [52], что обуславливает необходимость дополнительного назначения добавок с омега-3 ПНЖК практически всем планирующим беременность. В РФ для женщин в периконцепционном периоде, во время гестации и после родов доступны добавки с высокоактивной формой омега-3 ПНЖК в виде ДГК в суточной дозе 200 мг, необходимой для беременных и кормящих, например, в составе комплекса Витажиналь® Мама и малыш. Молекулы ДГК в составе комплекса характеризуются высокой устойчивостью (отчасти за счет антиоксиданта витамина Е), до пяти раз превосходящей таковую в стандартном нестабилизированном рыбьем жире, что исключает их избыточное окисление с накоплением токсичных для матери и плода альдегидов, спиртов, кетонов и эфиров. В производстве ДГК, входящей в состав Витажиналь® Мама и малыш, используется высококачественное сырье, поставляемое европейской компанией BASF из самых чистых точек мирового океана. Компания BASF использует специальную технологию семиступенчатой системы очистки PronovaPure®, позволяющую создавать омега-3 ПНЖК высокого уровня качества [53].

Наряду с незаменимой ДГК компоненты комплекса Витажиналь® Мама и малыш представлены легкоусвояемой комбинацией фолатов (L-метилфолат + ФК) в суммарной дозе 400 мкг, предназначенной в том числе для женщин из группы высокого риска формирования ДНТ с полиморфизмами в генах фолатного цикла, калия йодида 150 мкг, а также витамина D

в безопасной дозе 600 МЕ. Сочетание компонентов комплекса в целом согласуется с действующими клиническими рекомендациями «Нормальная беременность» [5] и отвечает современным требованиям микронутриентной поддержки в периконцепционном периоде: часть витаминов, микроэлементов и минералов должны поступать независимо от особенностей питания (ФК + L-метилфолат и витамин D), часть – с учетом территориального дефицита микроэлементов (калия йодид) и особенностей пищевого поведения

населения, связанных с недостаточным потреблением омега-3 ПНЖК в составе морепродуктов (ДГК).

При необходимости «микронутриентное ядро» комплекса Витажиналь® Мама и малыш может быть избирательно дополнено другими витаминами, минералами и микроэлементами с учетом индивидуальных потребностей будущей матери. Это позволяет реализовывать концепцию персонализированного подхода к микронутриентной поддержке на прегравидарном этапе и во время гестации. 

## Литература

1. rosstat.gov.ru/storage/mediabank/EDN\_06-2024.htm.
2. Здоровое питание матери: лучшее начало жизни. WHO. Regional Office for Europe. 2016.
3. Di Costanzo M., De Paulis N., Capra M.E., Biasucci G. Nutrition during pregnancy and lactation: epigenetic effects on infants' immune system in food allergy. *Nutrients*. 2022; 14 (9): 1766.
4. Ежегодный отчет DSM Group «Фармацевтический рынок России 2023» // dsm.ru/docs/analytics/Annual\_report\_2023\_RUS\_.pdf.
5. Клинические рекомендации Минздрава России «Нормальная беременность», 2023.
6. www.figo.org/sites/default/files/2020-06/FIGO\_Nutrition\_Checklist%20(3).pdf.
7. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience: Nutritional interventions update: multiple micronutrient supplements during pregnancy. Geneva: World Health Organization, 2020. Evidence and recommendation on antenatal multiple micronutrient supplements // www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560390/.
8. Keats E.C., Haider B.A., Tam E., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 3: CD004905.
9. www.rbc.ru/economics/06/03/2024/65e854769a7947351c3e3d4d
10. www.nice.org.uk/guidance/ph11.
11. Bastos Maia S., Rolland Souza A.S., Costa Caminha M.F., et al. Vitamin A and pregnancy: a narrative review. *Nutrients*. 2019; 11 (3): 681.
12. Petry C.J., Ong K.K., Hughes I.A., Dunger D.B. Multiple micronutrient supplementation during pregnancy and increased birth weight and skinfold thicknesses in the offspring: the Cambridge Baby Growth Study. *Nutrients*. 2020; 12 (11): 3466.
13. Mirnamniha M., Faroughi F., Tahmasbpour E., et al. An overview on role of some trace elements in human reproductive health, sperm function and fertilization process. *Rev. Environ. Health*. 2019; 34 (4): 339–348.
14. Pernand A.D. The upper level: examining the risk of excess micronutrient intake in pregnancy from antenatal supplements. *Ann. NY Acad. Sci.* 2019; 1444 (1): 22–34.
15. Gonzalez-Martin R., Palomar A., Perez-Deben S., et al. Higher concentrations of essential trace elements in women undergoing IVF may be associated with poor reproductive outcomes following single euploid embryo transfer. *Cells*. 2024; 13 (10): 839.
16. Martinez-Morata I., Sobel M., Tellez-Plaza M., et al. A state-of-the-science review on metal biomarkers. *Curr. Environ. Health Rep.* 2023; 10 (3): 215–249.
17. Qazi I.H., Angel C., Yang H., et al. Selenium, selenoproteins, and female reproduction: a review. *Molecules*. 2018; 23 (12): 3053.
18. Moyer M. Nutrition: vitamins on trial. *Nature*. 2014; 510: 462–464.
19. Keats E.C., Oh C., Chau T., et al. Effects of vitamin and mineral supplementation during pregnancy on maternal, birth, child health and development outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review. *Campbell. Syst. Rev.* 2021; 17 (2): e1127.
20. Lynch S.R. The effect of calcium on iron absorption. *Nutr. Res.* 2000; 13 (2): 141–158.
21. Abu-Saad K., Fraser D. Maternal nutrition and birth outcomes. *Epidemiol. Rev.* 2010; 32: 5–25.
22. Rumbold A., Ota E., Nagata C., et al. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 9: CD004072.
23. McCauley M.E., van den Broek N., Dou L., Othman M. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2015 (10): CD008666.
24. Rumbold A., Ota E., Hori H., Miyazaki C., Crowther C.A. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane database Syst. Rev.* 2015; (9): CD004069.
25. <https://asi.org.ru/news/2023/07/10/spina-bifida-vklyuchili-v-perechen-orfannyh-zabolevanij/>
26. Wilson R.D., O'Connor D.L. Guideline No. 427: folic acid and multivitamin supplementation for prevention of folic acid-sensitive congenital anomalies. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2022; 44 (6): 707–719.e1.
27. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Number 60: Pregestational diabetes mellitus. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105: 675–605.
28. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018; 41 (Suppl 1): S137.
29. Parker S.E., Yazdy M.M., Tinker S.C., et al. The impact of folic acid intake on the association among diabetes mellitus, obesity, and spina bifida. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 209 (3): 239.e1–8.

# ВИТАЖИНАЛЬ®

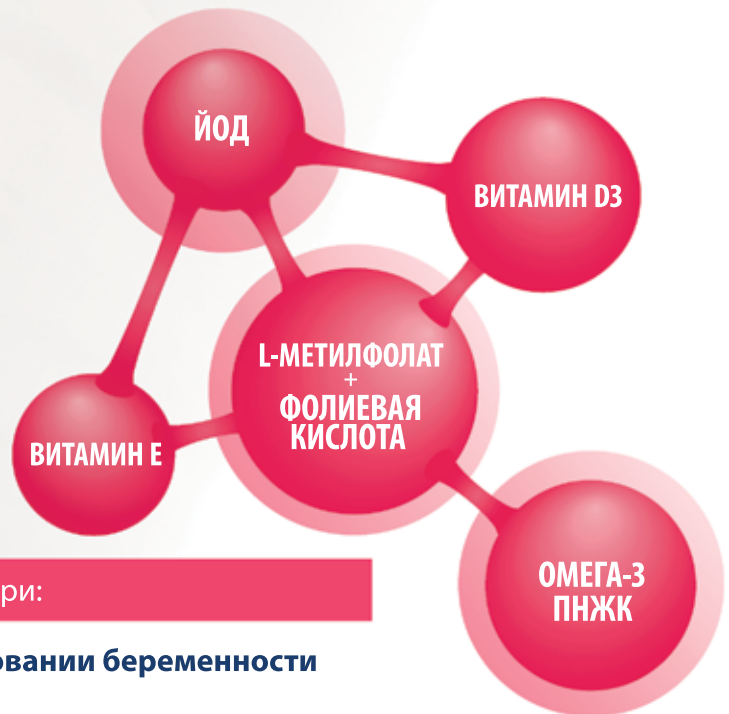
МАМА И МАЛЫШ

БЕЗЕН®




НОВАЯ  
УЛУЧШЕННАЯ  
ФОРМУЛА

Комплекс ключевых микронутриентов  
для здоровья мамы и малыша

- витамин D3 600 МЕ
- комбинация фолатов
- Омега-3 — ДГК высокого уровня качества и очистки\*



Поддержка при:

-  планировании беременности
-  беременности
-  кормлении грудью

**BESINS**  
HEALTHCARE

На вашей стороне. Ради жизни

ООО «Безен Хелскеа РУС»,  
Россия, 123100, Москва, ул. 2-ая Звенигородская, вл. 12, стр. 1.  
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68  
www.безен.рф

Листок-вкладыш к БАД "Витажиналь мама и малыш"

ПНЖК - полиненасыщенные жирные кислоты. ДГК - докозагексаеновая кислота.  
Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 3.1 / [Коллектив авторов]. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2024. — 124 с.

\* - <https://basfglobal.showpad.com/share/R4xDd6vr6DZtbyWkHaCpm>

Подробная информация  
на сайте [Витажиналь.рф](http://Витажиналь.рф)



Реклама

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

реклама

30. Geraghty A.A., Lindsay K.L., Alberdi G., et al. Nutrition during pregnancy impacts offspring's epigenetic status-evidence from human and animal studies. *Nutr. Metab. Insights* 2015; 8: 41.
31. Socha M.W., Flis W., Wartega M. Epigenetic genome modifications during pregnancy: the impact of essential nutritional supplements on DNA methylation. *Nutrients*. 2024; 16 (5): 678.
32. Vegrim H.M., Dreier J.W., Alvestad S., et al. Cancer risk in children of mothers with epilepsy and high-dose folic acid use during pregnancy. *JAMA Neurol.* 2022; 79 (11): 1130–1138.
33. Obeid R., Holzgreve W., Pietrzik K. Is 5-methyltetrahydrofolate an alternative to folic acid for the prevention of neural tube defects? *J. Perinat. Med.* 2013; 41 (5): 469–483.
34. Ferrazzi E., Tiso G., Di Martino D. Folic acid versus 5- methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020; 253: 312–319.
35. Servy E.J., Jacquesson-Fournols L., Cohen M., Menezo Y.J.R. MTHFR isoform carriers. 5-MTHF (5-methyl tetrahydrofolate) vs folic acid: a key to pregnancy outcome: a case series. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018; 35 (8): 1431–1435.
36. Михайлюкова В.А. Идеальный фолат: миф или реальность? *Доктор.ру.* 2020; 19 (8): 55–60.
37. Bulloch R.E., Lovell A.L., Jordan V.M.B., et al. Maternal folic acid supplementation for the prevention of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2018; 32 (4): 346–357.
38. Palacios C., Kostiuik L.L., Cuthbert A., Weeks J. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2024; 7 (7): CD008873.
39. Demay M.B., Pittas A.G., Bikle D.D., et al. Vitamin D for the prevention of disease: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2024; 109 (8): 1907–1947.
40. Клинические рекомендации «Дефицит витамина D» 2023 г. // [www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clicrecomendations/d\\_2021.pdf](http://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clicrecomendations/d_2021.pdf).
41. Mills J.L., Buck Louis G.M., Kannan K., et al. Delayed conception in women with low-urinary iodine concentrations: a population-based prospective cohort study. *Hum. Reprod.* 2018; 33 (3): 426–433.
42. Serafico M.E., Ulanday J.R.C., Alibayan M.V., et al. Iodine status in Filipino women of childbearing age. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2018; 33 (3): 372–379.
43. Информация Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 20 октября 2022 г. «О профилактике йододефицита» // [www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/405407881/](http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/405407881/)
44. Holzer I., Ott J., Beitzl K., et al. Iron status in women with infertility and controls: a case-control study. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023; 14: 1173100.
45. Milman N., Graudal N., Agger A.O. Iron status markers during pregnancy. No relationship between levels at the beginning of the second trimester, prior to delivery and post partum. *J. Intern. Med.* 1995; 237: 261–267.
46. Клинические рекомендации «Железодефицитная анемия» 2021 г. // [cr.minzdrav.gov.ru/recomend/669\\_1](http://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/669_1).
47. [www.endocrincentr.ru/kalkulyator-kalciya](http://www.endocrincentr.ru/kalkulyator-kalciya).
48. Amza M., Haj Hamoud B., Sima R.M., et al. Docosahexaenoic Acid (DHA) and Eicosapentaenoic Acid (EPA) – should they be mandatory supplements in pregnancy? *Biomedicines*. 2024; 12 (7): 1471.
49. Oken E., Bellinger D.C. Fish consumption, methylmercury and child neurodevelopment. *Curr. Opin. Pediatr.* 2008; 20 (2): 178–183.
50. Coletta J.M., Bell S.J., Roman A.S. Omega-3 fatty acids and pregnancy. *Rev. Obstet. Gynecol.* 2010; 3 (4): 163–671.
51. [americanpregnancy.org/healthy-pregnancy/pregnancy-health-wellness/omega-3-fish-oil-and-pregnancy/](http://americanpregnancy.org/healthy-pregnancy/pregnancy-health-wellness/omega-3-fish-oil-and-pregnancy/)
52. Литвинова О.С. Структура питания населения Российской Федерации. Гигиеническая оценка. Здоровье населения и среда обитания. 2016; 5 (278): 11–14.
53. [pharma.basf.com/solutions/apis/omega-3](http://pharma.basf.com/solutions/apis/omega-3).

### Periconceptional Support with Micronutrients: a New Paradigm of a Personalized Approach

K.R. Bondarenko, PhD

*Clinic of Modern Ozone Therapy LLC, Moscow*

Contact person: Karina R. Bondarenko, [karinabond@mail.ru](mailto:karinabond@mail.ru)

*The current unfavorable demographic situation in the Russian Federation dictates the need to find reserves to improve perinatal outcomes and increase fertility. Due to the fact that the birth of a healthy child is largely determined by the lifestyle of the expectant mother, primarily the nature of nutrition, the most important components of counseling at the pre-pregnancy stage are the assessment and optimization of a woman's diet with subsequent adjustment of the micronutrient status. The review provides a scientific justification for the safety and effectiveness of the use of various vitamins, minerals and trace elements in the periconceptional period, taking into account the personal needs of a woman.*

**Keywords:** *micronutrients, vitamins, minerals, multivitamin complexes, hypovitaminosis, pregravid consultation, periconceptional period*



XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

## МЕДИЦИНА И КАЧЕСТВО

5–6 декабря 2024

Гибридный формат

«Рэдиссон Славянская», гостиница и деловой центр (г. Москва, Площадь Европы, д. 2)



Подробная информация и регистрация на сайте [mk.mediexpo.ru](http://mk.mediexpo.ru)

XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием – «Медицина и качество – 2024» – главное итоговое мероприятие в системе здравоохранения России. Принять участие в конференции можно в двух форматах: очно или онлайн



Пленарное заседание с участием первых лиц системы здравоохранения



Секционные заседания, стратегические сессии, круглые столы, мастер-классы



Подведение итогов премии «За качество и безопасность медицинской деятельности»



Специализированная выставка медицинских изделий, оборудования, информационных продуктов



Заявка по XVII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицина и качество – 2024» будет представлена в Комиссию по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования

По вопросам участия в программе конференции: ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора: +7 (495) 980-29-35, [info@nqi-russia.ru](mailto:info@nqi-russia.ru), [nqi-russia.ru](http://nqi-russia.ru)



Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»: +7 (495) 721-88-66 | [expo@mediexpo.ru](mailto:expo@mediexpo.ru) | [mediexpo.ru](http://mediexpo.ru)

Реклама

<sup>1</sup> ООО «Компас здоровья»,  
Клиника 12, Москва

<sup>2</sup> Первый  
Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>3</sup> Федеральный  
медицинский  
биофизический центр  
им. А.И. Бурназяна

<sup>4</sup> Российский  
университет  
медицины

<sup>5</sup> Российский  
национальный  
исследовательский  
медицинский  
университет  
им. Н.И. Пирогова

<sup>6</sup> Российская  
детская клиническая  
больница – филиал  
Российского  
национального  
исследовательского  
медицинского  
университета  
им. Н.И. Пирогова

# Гормональная контрацепция: взгляд терапевта и гематолога

Ж.В. Шароян<sup>1</sup>, К.Н. Мелкова<sup>1</sup>, Е.Н. Золотова<sup>2</sup>, Г.П. Фролов<sup>3</sup>, Е.В. Сибирская<sup>1,4,5,6</sup>

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Шароян Ж.В., Мелкова К.Н., Золотова Е.Н. и др. Гормональная контрацепция: взгляд терапевта и гематолога. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (35): 20–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-35-20-24

*Гормональные контрацептивы (ГК) являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов. Согласно отчету ООН 2019 г., их применяют свыше 150 млн женщин в мире. Широкое распространение ГК получили не только благодаря появлению новых, более удобных, в том числе пролонгированных, лекарственных форм, но и благодаря минимизации «классических» побочных эффектов. Тем не менее ряд нежелательных явлений, связанных с использованием ГК, остается недооцененным. В статье освещается одна из наиболее частых и актуальных проблем при назначении ГК женщинам репродуктивного возраста – дефицит витаминов группы В.*

**Ключевые слова:** гормональные контрацептивы, побочные эффекты, дефицит витаминов группы В

## Введение

С момента регистрации первого комбинированного орального контрацептива Enovid прошло уже более 80 лет. За это время стало очевидно, что препараты данной группы не только являются действенным методом контрацепции, но и эффективно решают социальные проблемы. Стабильное снижение количества прерываний беременности положительно отразилось на репродуктивном здоровье женщин всех возрастных групп.

Показания к назначению гормональных контрацептивов (ГК) расширились и вышли далеко за рамки узкой задачи предохранения от нежелательной беременности. В настоящее время как минимум 14% женщин принимают ГК не с целью контрацепции

(см. NB) [1–3]. ГК широко используются в терапии предменструального синдрома [4], дисменореи [5], акне [6], гирсутизма и даже для снижения вероятности развития рака эндометрия и яичников у пациенток группы высокого риска [7, 8]. Считается, что только за последнее десятилетие благодаря применению ГК было предотвращено около 200 тыс. случаев рака эндометрия. По расчетным данным, в перспективе ГК позволят ежегодно избегать 30 тыс. случаев развития злокачественных опухолей яичников (серозного, эндометриоидного, муцинозного и светлоклеточного гистологических типов) [9].

По мере модификации состава ГК ряд побочных эффектов утратил актуальность. Речь прежде всего

идет о таком грозном осложнении, как венозная тромбоэмболия (ВТЭ). Значимое снижение рисков тромботических осложнений связано в первую очередь с уменьшением дозы эстрогенового компонента в составе современных ГК [10].

Согласно актуальным рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [11], при подборе и назначении ГК нет необходимости в проведении многочисленных исследований для оценки рисков ВТЭ (анализ крови, системы гемостаза, скрининг генетических тромбофилий). Достаточно тщательного сбора анамнеза, измерения артериального давления и исключения беременности. Основные вопросы для оценки приемлемости назначения комбинированных оральных контрацептивов приведены в таблице-опроснике. Альтернативные методы контрацепции обсуждаются с женщиной только при отягощенном анамнезе – наличии в прошлом тромбоза глубоких вен, тромбоза легочной артерии, мигрени с аурой, генетической тромбофилии, при множественных факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний, длительном стаже сахарного диабета, курении свыше 15 сигарет в день. Следует отметить, что ГК не используются после хирургических вмешательств, связанных с длительной иммобилизацией.

### Новый взгляд на старые проблемы

Исследования, указывающие на взаимосвязь применения ГК с нутритивным статусом, появились уже в первые годы выхода препаратов на фармацевтический рынок. К 1975 г. стало понятно, что метаболизм стероидных гормонов неразрывно связан с развитием дефицита ряда незаменимых витаминов и микроэлементов [12, 13]. Значение данной проблемы сложно переоценить, ведь именно обеспеченность организма ключевыми микронутриентами является чрезвычайно важным фактором поддержания как общего, так и репродуктивного здоровья женщин. Отдельно рассматривается дефицит витамина В<sub>12</sub>, который представляет социально значимую медицинскую проблему во многих развитых странах мира.

Согласно данным Федерального исследовательского центра питания, полигиповитаминоз встречается более чем у каждого пятого взрослого, а дефицит отдельных витаминов – более чем у половины населения страны [14]. Согласно данным об обеспеченности витаминами жительниц Санкт-Петербурга, у молодых женщин в возрасте 20–30 лет имеет место недостаточное потребление витамина В<sub>1</sub> – 42% случаев, витамина В<sub>6</sub> – 48%, цинка – 61%, селена – 84%, фолатов – 90% случаев. Как известно, дефицитные матери рожают дефицитных детей. Неудивительно, что в масштабах страны до 50% маленьких россиян находятся в состоянии полигиповитаминоза, то есть испытывают недостаток трех и более витаминов одновременно [15].

### Неконтрацептивные эффекты ГК

Клинические состояния, при которых показаны лечение, профилактика и снижение риска с помощью гормональных контрацептивов:

- коррекция некоторых нарушений менструального цикла;
- терапия дисменореи;
- коррекция признаков андрогенизации (акне, гирсутизм, алопеция, себорея);
- терапия предменструального синдрома/предменструального дисфорического расстройства;
- терапия кист яичников;
- сохранение минеральной плотности костной ткани при гипоэстрогении;
- терапия миомы матки;
- снижение болевого синдрома при эндометриозе/аденомиозе;
- лечение гиперплазии эндометрия;
- снижение риска рака яичников, в том числе при наличии герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2;
- уменьшение частоты воспалительных заболеваний органов малого таза

Не следует забывать, что в современных реалиях нередко исходный дефицит витаминов и микроэлементов носит ятрогенный характер. Использование ряда популярных лекарственных средств само по себе негативно влияет на уровень микронутриентов независимо от ежедневного рациона женщины. И это не только ГК. Метформин, ингибиторы протонной помпы, антиконвульсанты, антибиотики, антидепрессанты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента также способны вызвать клинически значимый гиповитаминоз [16–20].

### Уязвимые звенья метаболизма

На фоне применения ГК отмечается существенная нехватка витаминов А, Е, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, С, а также магния, цинка и селена [21–23]. Очевидно, применение ГК еще больше усугубляет фоновую нутритивную недостаточность у женщин, особенно при сопутствующей патологии, лишнем весе, ожирении.

Показано, что ряд нежелательных явлений на фоне приема ГК напрямую связан с нехваткой микронутриентов. К ним относятся, например, межменструальные кровотечения и выделения, мастодиния, гипотимия, повышение психологического напряжения, тревожности и усталости [13, 21, 24].

В последнее время в литературе также широко обсуждается увеличение риска возникновения ассоциированных психологических расстройств

## Медицинские критерии приемлемости использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК)

Вопрос	Ответ		Комментарий
У Вас есть ребенок в возрасте до 6 месяцев, которого Вы кормите грудью?	Нет	Да	Прием ГК рекомендован по истечении шести месяцев после родов или когда грудное вскармливание перестает быть основным источником питания ребенка. Если грудное вскармливание не является основным методом кормления ребенка, женщина может начинать прием КОК по истечении 6 недель после родов
Вы недавно (не более трех недель назад) родили ребенка, но не кормите его грудью?	Нет	Да	Прием ГК может быть начат по истечении трех недель после родов в отсутствие факторов риска ВТЭ: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ВТЭ в анамнезе;</li> <li>■ тромбофилия;</li> <li>■ кесарево сечение;</li> <li>■ переливание крови при родах;</li> <li>■ послеродовое кровотечение;</li> <li>■ преэклампсия;</li> <li>■ ожирение (индекс массы тела <math>\geq 30</math> кг/м<sup>2</sup>);</li> <li>■ курение и постельный режим в течение продолжительного периода времени).</li> </ul> При наличии одного из перечисленных факторов прием ГК следует начинать через шесть недель после родов
Есть ли у Вас заболевания печени и/или эпизоды желтухи в период применения ГК?	Нет	Да	Применение КОК противопоказано при тяжелых заболеваниях печени (острый цирроз, острый или вирусный гепатит, опухоли) или при возникновении желтухи в период применения ГК
Есть ли у Вас заболевания желчевыводящих путей и/или Вы принимаете лекарственные препараты в связи с заболеванием желчевыводящих путей?	Нет	Да	Применение КОК противопоказано
Вы курите?	Нет	Да	ГК противопоказаны женщинам старше 35 лет, выкуривающим более 15 сигарет в день
Бывали ли у Вас эпизоды повышения артериального давления (АД)?	Нет	Да	Не следует назначать ГК, если: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ при контрольном измерении АД <math>&gt; 160/100</math> мм рт. ст.;</li> <li>■ при повторных измерениях АД составляет 140–159/90–99 мм рт. ст.;</li> <li>■ женщина получает лечение по поводу гипертонии;</li> <li>■ нет возможности измерить АД, а в анамнезе имеются указания на его повышение</li> </ul>
Есть ли у Вас сахарный диабет (стаж более 20 лет) и/или ассоциированные с ним осложнения (диабетическое поражение сосудов, зрения, почек или нервной системы)?	Нет	Да	Применение КОК противопоказано
Было ли у Вас одно из перечисленных заболеваний: ✓ острое нарушение мозгового кровообращения; ✓ тромбоз глубоких вен нижних конечностей; ✓ тромбоз легочных артерий; ✓ инфаркт миокарда; ✓ другие заболевания сердечно-сосудистой системы?	Нет	Да	Применение КОК противопоказано
Был ли у Вас рак молочной железы?	Нет	Да	КОК не назначаются
Принимаете ли Вы противосудорожные препараты и/или рифампицин либо рифабутин с целью лечения туберкулеза или другого заболевания?	Нет	Да	Не следует назначать КОК, если женщина принимает барбитураты, карбамазепин, ламотриджин, окскарбазепин, фенитоин, примидон, топирамат, рифампицин или рифабутин в связи со снижением противозачаточного эффекта КОК
У Вас случается так, что в поле зрения возникает яркое слепое пятно, после чего появляется сильная головная боль (мигренозная аура)? Вы испытываете временами сильную пульсирующую головную боль, нередко одностороннего характера, которая может продолжаться от нескольких часов до нескольких дней, иногда сопровождаясь тошнотой или рвотой (мигренозная головная боль)?	Нет	Да	Противопоказано назначение КОК при наличии мигрени с аурой в любой возрастной группе. Не следует назначать КОК при наличии мигрени без ауры у женщин старше 35 лет. Допустимо назначать КОК при наличии мигрени без ауры женщинам до 35 лет
Планируется ли у Вас хирургическое вмешательство, предполагающее лишение способности к самостоятельному передвижению более чем на одну неделю?	Нет	Да	Прием КОК возможен через две недели после того, как женщина сможет передвигаться





[25, 26]. При многофакторном анализе выявлен рост частоты возникновения депрессии в первые два года приема ГК, особенно в группе подростков. Подобные явления не описываются только в исследованиях, где ГК отменялись уже при первых признаках психологического неблагополучия на этапе изменения настроения.

К сожалению, не всегда врачи различных специальностей проявляют настороженность, хотя прием ГК считается формальным показанием к назначению комплексных витаминов. В ходе многолетних дискуссий о выборе оптимальной коррекции нутритивного дисбаланса выяснилось, что с учетом синергизма витаминов предпочтение следует отдавать комплексной коррекции, а не раздельному назначению витаминов.

### Онконастороженность

Еще один аспект, который требует внимания, – онконастороженность. По данным ВОЗ, у женщин на фоне приема ГК снижается частота развития рака эндометрия и яичников [7–9, 11]. В то же время может несколько увеличиться вероятность развития рака шейки матки (РШМ) и рака молочной железы (РМЖ) [11, 27–30].

Результаты исследования взаимосвязи между применением ГК и развитием РМЖ неоднозначны. В ряде работ указано на то, что риск развития РМЖ повышается непосредственно во время использования ГК, а также в течение десяти лет после прекращения их приема. Что касается РШМ, применение ГК в течение пяти или более

лет незначительно увеличивает риск его развития. После того как женщина прекращает применение ГК, риск снижается, а через десять лет соответствует популяционному. Согласно рекомендациям ВОЗ, полученные данные не являются основанием для ограничения использования препаратов данной группы.

Таким образом, женщины, получающие ГК сегодня или принимавшие их ранее, требуют своевременного скрининга в полном объеме для нивелирования риска от приема ГК.

### Вывод

Ежегодно потребление ГК возрастает. С открытием неконтрацептивных эффектов показания к их применению расширяются. Сегодня ГК назначают не только гинекологи, но и врачи других специальностей. И это требует более четкого междисциплинарного взаимодействия.

Современные ГК воспринимаются как эффективные и совершенно безопасные препараты. Однако не следует игнорировать необходимость своевременной коррекции метаболических нарушений, ассоциированных с применением ГК. Прежде всего это касается дефицита витаминов и минералов, требующего профилактического (или лечебного) назначения соответствующих микронутриентов всем женщинам, применяющим ГК. Особую клиническую значимость имеют витамины группы В. Кроме того, необходим регулярный онкоскрининг в связи с некоторым повышением риска развития РШМ и РМЖ. ❁

### Литература

1. Cooper D.B., Patel P. Oral contraceptive pills. 2024. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024: 28613632.
2. Schindler A.E. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2013; 11 (1): 41–47.
3. Maguire K., Westhoff C. The state of hormonal contraception today: established and emerging noncontraceptive health benefits. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205 (4 Suppl): S4–S8.
4. Shulman L.P. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205 (4 Suppl): S9–S13.
5. Proctor M.L., Roberts H., Farquhar C.M. Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 4: CD002120.
6. Arowojolu A.O., Gallo M.F., Lopez L.M., et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 3: CD004425.
7. Iversen L., Sivasubramaniam S., Lee A.J., et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 216 (6): 580.e1–580.e9.
8. Schlesselman J.J. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. *Obstet. Gynecol.* 1995; 85 (5 Pt 1): 793–801.
9. Beral V., Doll R., Hermon C., et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet.* 2008; 371 (9609): 303–314.
10. Lidegaard Ø., Nielsen L.H., Skovlund C.W., et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ.* 2011; 343: d6423.
11. Family planning: a global handbook for providers: evidence-based guidance developed through worldwide collaboration, 3<sup>rd</sup> ed. 2018.
12. Larsson-Cohn U. Oral contraceptives and vitamins: a review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1975; 121 (1): 84–90.

13. Wynn V. Vitamins and oral contraceptive use. *Lancet*. 1975; 1 (7906): 561–564.
14. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Витаминная обеспеченность взрослого населения Российской Федерации: 1987–2017 гг. *Вопросы питания*. 2018; 87 (4): 62–68.
15. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Витаминно-минеральные комплексы для детей в период активной социальной адаптации. *Медицинский совет*. 2018; 2: 52–57.
16. Mohn E.S., Kern H.J., Saltzman E., et al. Evidence of drug-nutrient interactions with chronic use of commonly prescribed medications: an update. *Pharmaceutics*. 2018; 10 (1): 36.
17. Jung S.B., Nagaraja V., Kapur A., Eslick G.D. Association between vitamin B<sub>12</sub> deficiency and long-term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med. J.* 2015; 45 (4): 409–416.
18. Damião C.P., Rodrigues A.O., Pinheiro M.F., et al. Prevalence of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med. J.* 2016; 134 (6): 473–479.
19. Didangelos T., Karlafti E., Kotzakioulafi E., et al. Vitamin B12 supplementation in diabetic neuropathy: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2021; 13 (2): 395.
20. Shaikh A.S., Guo X., Li Y., et al. The impact of antiepileptic drugs on vitamin levels in epileptic patients. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2018; 19 (8): 674–681.
21. Palmery M., Saraceno A., Vaiarelli A., Carlomagno G. Oral contraceptives and changes in nutritional requirements. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17 (13): 1804–1813.
22. Veninga K.S. Effects of oral contraceptives on vitamins B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C, and folacin. *J. Nurse Midwifery*. 1984; 29 (6): 386–390.
23. Wilson S.M., Bivins B.N., Russell K.A., Bailey L.B. Oral contraceptive use: impact on folate, vitamin B<sub>6</sub>, and vitamin B<sub>12</sub> status. *Nutr. Rev.* 2011; 69 (10): 572–583.
24. Jafari A., Abedi P., Sayahi M., Torkashvand R. The effect of vitamin B1 on bleeding and spotting in women using an intrauterine device: a double-blind randomised controlled trial. *Eur. J. Contracept Reprod. Health Care*. 2014; 19 (3): 180–186.
25. Skovlund C.W., Mørch L.S., Kessing L.V., Lidegaard Ø. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73 (11): 1154–1162.
26. Johansson T., Vinther Larsen S., Bui M., et al. Population-based cohort study of oral contraceptive use and risk of depression. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 2023; 32: e39.
27. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer; Appleby P., Beral V., Berrington de González A., et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 2007; 370 (9599): 1609–1621.
28. Roura E., Travier N., Waterboer T., et al. The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *PLoS One*. 2016; 11 (1): e0147029.
29. Moreno V., Bosch F.X., Muñoz N., et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002; 359 (9312): 1085–1092.
30. Gierisch J.M., Coeytaux R.R., Urrutia R.P., et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013; 22 (11): 1931–1943.

### Hormonal Contraception: the View of a Therapist and a Hematologist

Zh.V. Sharoyan<sup>1</sup>, K.N. Melkova<sup>1</sup>, Ye.N. Zolotova<sup>2</sup>, G.P. Frolov<sup>3</sup>, Ye.V. Sibirskaia, PhD., Prof.<sup>1,4,5,6</sup>

<sup>1</sup> *Compass of Health LLC, Clinic 12, Moscow*

<sup>2</sup> *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

<sup>3</sup> *A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center*

<sup>4</sup> *Russian University of Medicine*

<sup>5</sup> *N.I. Pirogov Russian National Research Medical University*

<sup>6</sup> *Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University*

Contact person: Yelena V. Sibirskaia, elsibirskaia@yandex.ru

*Hormonal contraceptives (GC) are among the most commonly prescribed drugs. According to a 2019 UN report, they are used by over 150 million women worldwide. GC has become widespread not only due to the emergence of new, more convenient, including prolonged, dosage forms, but also due to the minimization of 'classic' side effects. Nevertheless, a number of undesirable phenomena associated with the use of GC remain underestimated. The article highlights one of the most frequent and urgent problems when prescribing HCV to women of reproductive age – vitamin deficiency of group B.*

**Keywords:** *hormonal contraceptives, side effects, vitamin B deficiency*



# Медицинский портал для врачей uMEDp.ru



## Новости, вебинары, интервью, конференции

- Более 5500 научных статей
- 300 000 посетителей в месяц
- Разделы по 19 специальностям
- Онлайн-трансляции медицинских мероприятий
- Профессиональный авторский контент
- Интерактивные задачи

## Присоединяйтесь, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



<https://ok.ru/group/68846800994349>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

<sup>2</sup> Российский университет медицины

<sup>3</sup> Долгопрудненская центральная городская больница

# Ведение беременности и родов у пациенток с опухолями головного мозга

Н.Ю. Иванников, к.м.н., проф.<sup>1,3</sup>, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1,2,3</sup>, Е.С. Варавка<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Николай Юрьевич Иванников, ivannikov@inbox.ru

Для цитирования: Иванников Н.Ю., Сибирская Е.В., Варавка Е.С. Ведение беременности и родов у пациенток с опухолями головного мозга. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (35): 26–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-35-26-32

*Совместное течение опухолевого процесса в головном мозге и беременности – явление в медицинской практике редкое, поэтому выбор тактики ведения беременности и родов у пациенток с опухолями головного мозга остается трудной задачей. От своевременности диагностики и адекватной тактики лечения опухолей головного мозга зависит частота материнской и младенческой смертности.*

**Ключевые слова:** беременность, ведение беременности, опухоль головного мозга

## Введение

В медицинской практике развитие нейроонкологических образований одновременно с беременностью – явление редкое. Значимость подобного события определяется тем, что повышается риск как детской (увеличение риска спонтанных аборт и антенатальной гибели плода), так и материнской смертности. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения РФ в 2021 г. доля опухолей головного мозга (ОГМ) составила 1,3%. Несмотря на то что точные данные о встречаемости ОГМ во время беременности отсутствуют, распространенность первичных опухолей достигает 4251 случая на 100 тыс. населения. Ежегодно наблюдается тенденция к увеличению числа пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга и других отделов центральной нервной системы. За десять лет (2011–2021) у женщин прирост составил 15,72%. Существуют территориальные отличия показателей. Максимальный показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женской части городского населения наблюдается в Северо-Западном федеральном округе – 462,7 случая на 100 тыс. населения, минимальный – в Северо-Кавказском – 284,9 случая на 100 тыс. населения [1, 2].

Опухоли головного мозга могут осложнять течение беременности и роды. ОГМ во время беременности выявляют как в дебюте заболевания, так и в стадии рецидива. До конца не ясно, влияет ли беременность на течение онкологического процесса. Поскольку случаи развития ОГМ на фоне беременности крайне редки, медицинская статистика отсутствует. Это затрудняет изучение данного во-

проса. Однако отдельные клинические случаи демонстрируют прогрессирование опухоли в период беременности [3–5].

## Материал и методы

Поиск научной литературы о тактике ведения беременных с ОГМ осуществлялся в научных библиотеках PubMed, Embase, Ichushi-Web (Японское общество медицинских рефератов) и CyberLeninka по ключевым словам «беременность» и «опухоль мозга».

## Результаты и обсуждение

Значительных отличий в клинической картине ОГМ у беременных и небеременных нет: в обоих случаях наблюдается общемозговая и очаговая симптоматика, синдром повышения внутричерепного давления. К общемозговой симптоматике относят тошноту, рвоту, головокружение, застойные диски зрительных нервов, эпилептички, психические расстройства. Для очаговой симптоматики характерно прогрессирующее течение, связанное с ростом ОГМ. В зависимости от локализации проявления могут варьироваться. Новообразования лобных долей сопровождаются лобной психикой, пациент не может ходить (астазия), стоять (абазия), самостоятельно сесть в постели (туловищная атаксия). Отмечается полная потеря или снижение обонятельной чувствительности (ано-/дизосмия). Больной затрудняется произносить или теряет слова. При этом способность понимать речь и произносить отдельные звуки сохраняется (моторная афазия). Наблюдаются атрофия зрительного нерва на стороне поражения, застойный диск зрительного нерва на противоположной стороне (синдром Ферстера – Кеннеди).



Для опухолей, которые сдавливают структурные образования в области прецентральной извилины, характерно снижение способности к активным движениям в конечностях на противоположной стороне поражения в головном мозге. Отмечаются также джексоновские припадки, переходящие в генерализованные тонико-клонические судороги. При поражении теменной доли имеют место галлюцинации (вкусовые, обонятельные, слуховые), вестибулярные расстройства, нарушение понимания речи, аура, опущение верхнего века (птоз), расширение зрачка (мидриаз). При опухолях затылочной локализации наблюдаются зрительные нарушения (гомонимная гемианопсия), нарушение зрительного восприятия формы, размеров окружающих предметов (метаморфопсии), эпилептические приступы с одновременным поворотом головы и глаз в сторону, противоположную пораженной, с предшествующей аурой.

Самой опасной локализацией ОГМ является основание мозга, поскольку не исключено вклинение ствола мозга в большое затылочное отверстие. Напрямую опухоль не влияет на дислокацию, но, увеличиваясь в размерах, способна заблокировать отток ликвора, что приведет к внутричерепной гипертензии [6].

Клинические проявления обусловлены эндокринными, электролитными, гемодинамическими и другими изменениями у беременной. Как следствие – задержка электролитов, особенно натрия и воды, что в свою очередь повышает внутричерепное давление и приводит к отеку мозга. Плацента, вырабатывая гормоны, может стимулировать рост новообразований. Во время беременности повышается выработка эстрадиола, под влиянием которого увеличивается количество вырабатываемого гипофизом пролактина. Повышение уровня эстрадиола также способствует активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а следовательно, увеличению функциональной активности гипофиза и в совокупности – рабочей гипертрофии его клеток. Таким образом, в конце третьего триместра объем гипофиза может увеличиться в два раза и более. Рост гипофиза вместе с аденомой способен привести к прогрессирующему нарушению зрения в результате сдавления зрительных нервов вплоть до полной потери зрения [6–9].

Опухоли небольших размеров не дают ярко выраженной симптоматики благодаря компенсаторным возможностям мозга, а общемозговые проявления схожи с клиникой первого триместра беременности. Головные боли, нарушение зрения и ранний токсикоз могут ошибочно дифференцироваться врачом как признаки преэклампсии. Именно поэтому не всегда удается диагностировать новообразование или провести адекватную дифференциальную диагностику с опухолью на ранних этапах. Симптоматика обычно нарастает к более поздним срокам беременности.

Определенные сложности связаны также с тем, что золотым стандартом диагностики ОГМ являются компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), а эти методы при рутинном обследовании беременных в первом триместре не применяют.

КТ несет лучевую нагрузку на плод. Применение данного метода на ранних сроках беременности может привести к соматическим нарушениям и/или поражениям органов вплоть до задержки роста плода и самопроизвольному прерыванию беременности. Рутинная МРТ в обследовании беременных не входит.

Бытует мнение, что проведение диагностики с использованием лучевых методов опасно для плода: возможно нарушение закладки клеток и правильного формирования органов. Это не совсем верно, поскольку тератогенное действие на плод лишь до 15-й недели приводит к грубым порокам развития и микроцефалии. Впоследствии риск развития неблагоприятных эффектов облучения снижается. Во втором триместре частота умственного недоразвития, задержки роста, микроцефалии, катаракты, бесплодия, развития вторичных злокачественных опухолей составляет 2%. В третьем триместре этот риск минимален. Условно безопасной считается доза облучения 0,1 Гр, условно опасная суммарная доза ионизирующего излучения – более 0,5 Гр, стандартная доза облучения при КТ головного мозга на плод – 0,001–0,010 Гр [10, 11].

Лучевую нагрузку на плод можно снизить за счет применения средств защиты от ионизирующего излучения. В 2004 г. было проведено исследование способности плода поглощать ионизирующее излучение на расстоянии 30, 45, 60 см от центра поля облучения в процессе лучевой терапии ОГМ матери. Как показали результаты, с использованием защитных приспособлений на расстоянии 45 см с суммарной дозой на опухоль 54 Гр плод получает дозу 2,2 сГр. Экранирующие средства позволяют снизить данный показатель вдвое. Кроме того, рассматривается вопрос о безопасности применения контрастирующих веществ для более информативного исследования КТ и МРТ. Часто в качестве контраста используются йодсодержащие вещества. Постоянное поступление йода в организм плода вместе с кровью матери может привести к гипотиреозу у ребенка.

Если у врача все-таки возникли подозрения по поводу развития онкологического процесса у пациентки, первой ступенью диагностики является тщательное неврологическое исследование. При выявлении характерной очаговой симптоматики можно сделать предположение о локализации и виде опухоли (окончательно судить о месте расположения и размере можно только после применения методов нейровизуализации). После изучения анамнеза и осмотра пациентки врачу следует оценить общий статус (шкала Карновского), неврологическую симптоматику, степень внутричерепной гипертензии (офтальмоскопический анализ картинки глазного дна), возможность выполнения электроэнцефалографии.

Вторым шагом диагностики внутричерепных объемных образований головного мозга являются методы нейровизуализации. Об особенностях выполнения КТ говорилось выше. МРТ можно проводить до 15-й недели беременности. Противопоказаниями к ее проведению являются клаустрофобия, наличие кардиостимуляторов, металлических фиксаторов, штифтов

и т.п. Для оценки метаболизма опухоли и ответа на проводимое лечение, определения степени анаплазии и мишени для биопсии применяют магнитно-резонансную спектроскопию. Некоторые опухоли могут быть значительно васкуляризированы. Для определения объема крови, проходящей через опухоль, выполняют МРТ-перфузию. Уже на этапе лечения в схему предоперационной подготовки включают МРТ-картирование зон мозга (речевых, зрительных, двигательных и т.д.) для планирования операции и наглядного представления интраоперационной картины [12, 13]. После постановки диагноза для выбора тактики ведения беременной обязательно следует проконсультировать пациентку о возможных исходах лечения. Пролонгирование беременности может спровоцировать рост и дифференцировку опухолевых клеток, что негативно повлияет на прогноз. С абсолютной точностью нельзя сказать, что беременность снижает процент выживаемости женщин с ОГМ. Исследование 2017 г., посвященное анализу серии частных случаев ведения беременных с глиомами разной степени злокачественности, показало ухудшение клиники пациенток и прогрессирование опухолевого процесса в 37,5% случаях. Подтверждение тому – сравнение данных МРТ до беременности и после. Это особенно характерно для глиом с высокой степенью злокачественности и неблагоприятным молекулярным профилем [12].

Существует несколько вариантов тактики лечения пациенток с ОГМ. Пациентка вправе, если она дееспособна (в противном случае решение принимают ближайшие родственники или официальные опекуны) и позволяют сроки, прервать беременность в пользу лечения ОГМ. В случае пролонгирования беременности лечение включает симптоматическую терапию, нейрохирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию (ХТ) или комбинацию нескольких методов. Рассмотрим каждый из них.

У акушеров-гинекологов возникает закономерный вопрос, какие противосудорожные препараты оказывают минимальный тератогенный эффект и можно ли обойтись без них? Однозначно нет, ведь приступы судорог у женщины могут нарушить кровоток в матке и спровоцировать гипоксию с последующим ацидозом плода. По мнению ряда врачей, положительный эффект от лечения противосудорожными препаратами превышает тератогенный эффект. Рекомендуется назначение монотерапии такими препаратами, как ламотриджин, левитирацетам и карбамазепин, в силу их низкой тератогенности. Вместе с тем необходимо тщательно подбирать дозу препаратов под контролем их уровня в крови, поскольку возможны колебания концентрации, а отдаленное негативное влияние данных препаратов на плод недостаточно освещено. Препараты, стимулирующие работу центральной нервной системы (глицин, пирацетам и т.п.), противопоказаны: они активируют метаболизм клеток коры и стимулируют процессы возбуждения, что увеличивает судорожную активность и риск роста опухоли [6, 12, 14]. Одной из главных задач является предотвращение

отека головного мозга. В качестве противоотечной терапии применяются осмотические диуретики (маннитол), глюкокортикостероиды (дексаметазон, преднизолон). Дополнительный положительный эффект стероидных препаратов заключается в ускорении созревания легких плода, особенно во втором и третьем триместрах. В будущем это повысит вероятность, что плод будет жизнеспособен. Если у матери резко нарастет отрицательная симптоматика, врачи примут решение о срочном родоразрешении. Однако не стоит злоупотреблять диуретиками, так как они могут спровоцировать дегидратацию у плода.

Показанием к началу антигипертензивной терапии является уровень артериального давления (АД)  $\geq 140/90$  мм рт. ст. Выбор препаратов для коррекции АД осуществляется совместно с терапевтом. Преимуществом обладают лекарственные средства центрального действия: метилдопа 250–500 мг/сут два-три раза в день, антагонисты кальция (нифедипин по 10–20 мг два-три раза в день, амлодипин 5–10 мг один раз в сутки), бета-адреноблокаторы (атенолол 12,5–25 мг/сут один-два раза в день). Благоприятный для матери и плода целевой уровень систолического АД – 130–150 мм рт. ст., диастолического – 80–95 мм рт. ст.

В качестве болеутоляющих средств, как правило, применяются нестероидные противовоспалительные препараты [6].

У всех пациентов с опухолями повышена свертываемость крови из-за постоянной активации системы гемостаза под действием тканевого фактора клеток крови и эндотелия, воспалительных цитокинов и опухолевых прокоагулянтов. Следовательно, риск тромбообразования и тромбоэмболии выше у онкологических больных. Беременность также повышает риск подобных осложнений. Конкретные рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений отсутствуют. Антикоагулянты назначают при обнаружении тромбофилии или наличии в акушерском анамнезе неразвивающейся беременности и/или перинатальной потери. Препараты отменяют за 12–24 часа до родов для предотвращения кровотечения. Антикоагулянты назначают через 6–12 часов после родоразрешения и через 24–48 часов после нейрохирургического вмешательства. Препаратами выбора считаются низкомолекулярные гепарины (фраксипарин, фрагмин и т.п.) и низкофракционированные гепарины (с контролем активированного частичного тромбопластинового времени), так как они не проходят через гематоплацентарный барьер и не оказывают негативного влияния на плод [6, 15].

Для предотвращения осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) применяют  $H_2$ -гистаминные блокаторы или сукральфаты [6].

Хирургическое удаление опухоли выполняется в зависимости от ее размера, локализации, типа, прогрессирования неврологического дефицита у женщины и ее общего состояния, гестационного периода. Огромным плюсом является то, что ОГМ практически не метастазируют. Тем не менее метастазы опухолей

иной локализации в головной мозг – нередкое явление. Оперирование онкологического очага в головном мозге имеет ряд особенностей. Во-первых, не всегда удается соблюсти принцип абластики (иссечение границ опухоли в пределах здоровых тканей), поскольку резекция большого участка непременно приведет к неврологическому дефициту. Во-вторых, работа в ограниченном пространстве затрудняет хирургические манипуляции. В-третьих, не всегда есть возможность одновременно удалить опухоль полностью (в таких случаях проводят многоэтапные операции либо впоследствии комбинируют с лучевой терапией). Внеозговая локализация онкологического очага благоприятна, так как опухоль практически всегда имеет четкие границы и хирург может ее тотально иссечь. Внутриозговая локализация, напротив, характерна для опухолей, контуры которых визуально отличить от здоровых сложно. Для решения данной проблемы существуют специальные красящие вещества, накапливающиеся в клетках с высоким метаболизмом, например 5-аминолевулиновая кислота. Однако, если и этот метод неэффективен, ограничиваются субтотальным удалением. Некоторые новообразования невозможно прооперировать из-за их прорастания в жизненно важные структуры, например ветви внутренней сонной артерии или другие артерии Везиьева круга, синусы твердой мозговой оболочки, ствол мозга. В такой ситуации проводят паллиативную операцию, чтобы снизить отек мозга и улучшить состояние больного [14, 16].

Сроки реализации нейрохирургического лечения индивидуальны. Если беременная на сроке до 13-й недели стабильна, для сохранения гестационного продвижения рекомендуется отложить операцию хотя бы до окончания первого триместра. Если успешное поддержание стабильного состояния с помощью медикаментозной терапии в удовлетворительном состоянии невозможно, лучше провести лечение позже. Оптимально лечение проводить не в первом, а во втором триместре, когда плод жизнеспособнее. К тому же риск развития интраоперационного кровотечения во втором триместре ниже, чем в третьем. Хирургическое вмешательство неизбежно при ухудшении неврологического статуса на фоне внутричерепной гипертензии. В конце третьего триместра целесообразны симультанные операции – одномоментное удаление злокачественного новообразования и выполнение операции кесарева сечения [6, 12, 17].

Следующий этап – дистанционная лучевая терапия. Выделяют три режима, которые назначают в зависимости от степени злокачественности и результатов нейрохирургии: стандартный с разовой дозой 1,8–2,0 Гр; гипофракционирование с разовой дозой 2,2–10 Гр; радиохирurgia с разовой дозой более 10 Гр. Предпочтение отдается стереотаксической лучевой терапии и радиохирургии (кибер-нож и гамма-нож соответственно). Преимуществом данных методов является способность прицельно воздействовать на очаг по известным исходным данным о его расположении. Приборы сами производят все расчеты и подбирают

необходимую лечебную дозу, вызывая склероз, существенно или в несколько раз снижая облучение здоровых тканей. Недостаток – небольшой размер поля действия: для гамма-ножа – 3–4 см, для киберножа – 3–6 см. В среднем облучают опухоли объемом 3,0–3,5 см.

Облучение в зоне живота и малого таза противопоказано в периоде гестации. В исследовании 2016 г. рассчитывали объем лучевой нагрузки на плод во время лечения опухолей матери, расположенных выше диафрагмы (злокачественные новообразования молочной железы, опухоли головы и шеи, лимфома Ходжкина), при дозе 30–80 Гр. Объем составил 3–10 сГр, вероятность развития пороков у плода не повышалась. С увеличением доз в течение первого и второго триместров данный показатель увеличивается (10–20 сГр), если лучевая терапия проводится начиная с первого триместра.

Оптимально, но не всегда возможно проводить лучевую терапию после родоразрешения. Врач обязан принимать решение в пользу сохранения жизни матери, но иногда лечение проводится независимо от желания женщины сохранить беременность [6, 10–12].

Одним из основных методов лечения является химиотерапия (ХТ). Обычно ее применяют при злокачественных новообразованиях в комплексе с предыдущими методами либо при их неэффективности. Экспериментальные исследования по выполнению ХТ во время беременности немногочисленны. Но, без сомнения, ХТ оказывает серьезный мутагенный, канцерогенный и тератогенный эффекты, особенно если выполняется в первом триместре. Это связано с высокой способностью цитотоксических препаратов проникать через плаценту. До пятой недели гестации (0–2 недели) дифференцировка клеток еще не началась, и цитотоксические препараты действуют по принципу «все или ничего». Таким образом, или случится самопроизвольное прерывание беременности, или дальнейшее течение будет физиологически нормальным. Наиболее уязвимым периодом считается 5–10-я недели беременности. Проведение ХТ в указанный промежуток увеличивает риск пороков развития до 10% при использовании одного препарата и до 25% – комбинации препаратов. После 12-й недели лечение не ассоциируется с пороками развития у новорожденных, но повышается вероятность задержки роста плода и панцитопении до 30%. Непосредственно перед родами проводить ХТ не рекомендуется. Это сопряжено с кровотечением, тяжелой анемией, сепсисом и супрессией костного мозга у матери. К тому же повышается риск постнатальной гибели плода, так как плацента способна адсорбировать и выводить большее количество лекарств, чем собственные почки и печень новорожденного.

В эксперименте 1984 г. отражены данные о получении 21-летней пациенткой с диффузной гистиоцитарной лимфомой комбинированной ХТ в течение полутора лет до зачатия и начиная с первого триместра на протяжении всей беременности. Женщина родила ребенка без патологий и аномалий развития.

В дальнейшем проводились подобные исследования, но их анализ показывает, что частота тератогенности химиотерапевтических препаратов, назначаемых в первом триместре, составляет 12,7%. Это в пять раз выше по сравнению с общей частотой в популяции.

Как уже отмечалось, химиотерапевтические препараты во втором и третьем триместрах назначают по классическим схемам. Доза препарата рассчитывается с учетом площади тела и изменений в фармакокинетике и фармакодинамике у беременных. Увеличение скорости клубочковой фильтрации и объема циркулирующей крови приводит к снижению концентрации альбумина в плазме. Это в свою очередь способствует увеличению печеночного клиренса. Появляется третья пространство, заполненное амниотической жидкостью, и происходит перераспределение лекарств в средах и снижение их концентрации в крови. Перистальтика ЖКТ снижена, поэтому пероральный прием препаратов неэффективен.

Роды целесообразно планировать через три недели после последнего цикла ХТ для снижения миелосупрессии матери и плода. Грудное вскармливание должно быть прекращено во время лечения [4, 6, 12, 18–20]. Таргетная терапия – активно развивающееся направление, основанное на молекулярно-прицельном действии таргетных частиц на опухолевые клетки. Таргетная терапия схожа с ХТ, но имеет преимущество: не повреждает здоровые клетки и характеризуется меньшей частотой возникновения осложнений. Что касается ведения беременных с ОГМ и злокачественными опухолями в целом, таргетная терапия считается малоизученным методом.

В ходе экспериментов на животных, получавших таргетные препараты, стимулирующие ангиогенез (бевацизумаб, сунитиниб и др.), наблюдались случаи мальформации плода. Назначение указанных лекарственных средств во время беременности недопустимо. Нескольким беременным, которые не знали о своем положении, подобрали таргетную терапию, включавшую трастузумаб, ритуксимаб, иматиниб и элротиниб. Препараты назначали по отдельности или в комбинации. Впоследствии трастузумаб стал причиной олигогидромниоза и ненормальной имплантации плодного яйца у четырех и одной женщины соответственно. Ритуксимаб вызывал кратковременную лимфопению, иматиниб – рождение детей с низкой массой тела, преждевременные роды, гипоспадии и менингоцеле. Элротиниб получала одна женщина, у нее родился ребенок без патологий.

Таким образом, таргетная терапия не рекомендована к применению у беременных. Единичные клинические случаи с положительным прогнозом для плода не служат основанием для проведения данного вида лечения. Целесообразно отложить его до родоразрешения [6, 12, 21].

Существует также гормональная терапия новообразований головного мозга. Как правило, она связана с опухолями гипофиза различной вариабельности (гормонально-активными и гормонально-неактивными). Женщине репродуктивного возраста, которая

в анамнезе имеет диагноз аденомы гипофиза, до стадии зачатия настоятельно рекомендуется получить консультацию эндокринолога-репродуктолога о потенциальной фертильности и исходе беременности. Дело в том, что функции гипофиза могут быть нарушены в результате компрессии и гормональной гиперсекреции опухоли, что сопряжено с риском осложнений для матери и плода. По возможности заместительную гормональную терапию лучше проводить до беременности.

Во время беременности женщины должны наблюдаться у эндокринолога. Кратность посещений определяется индивидуально по результатам клинических и гормональных наблюдений. В качестве ведущего показателя для мониторинга следует использовать значение свободного  $T_4$ . Аденомы, ущемляющие перекрест или непосредственно зрительные нервы, необходимо наблюдать у офтальмолога. Прогрессирование нарушения зрения в результате компрессии перекреста зрительных нервов является одним из показаний к проведению операции. Решение о тактике ведения беременной принимается мультидисциплинарным консилиумом, включающим акушера, нейрохирурга, офтальмолога, эндокринолога и радиолога (при необходимости).

Первичной причиной развития аденомы гипофиза может быть гипотиреоз. Если такой диагноз установлен, в качестве медикаментозной коррекции обычно используют левотироксин под контролем уровня  $T_4$  в крови. Для лечения АКТГ-секретирующих опухолей на фоне надпочечниковой недостаточности предпочтительно использовать гидрокортизон. Можно назначать преднизолон, так как только 10–12% его концентрации в крови матери проходит через плаценту. В третьем триместре у пациентки с аденомой в связи с нарастанием активности вазопрессиназы, вырабатываемой плацентой, следует увеличить уровень десмопрессина под контролем значений ионов натрия в сыворотке крови для предотвращения гипонатриемии. При лечении пролактином рекомендуется назначение гестагенов (дюфастон, урожестан) для предотвращения отслойки плаценты.

В послеродовом периоде мать и новорожденный должны находиться под тщательным наблюдением специалистов. Анализ исходов беременности 31 роженицы с гипопитуитаризмом не выявил неонатальных осложнений и врожденных аномалий у ребенка, однако по сравнению с контрольной группой было больше случаев поперечного предлежания плода, рождения детей с низкой массой тела, чаще родоразрешение осуществлялось путем операции кесарева сечения. Исследование связи опухолей гипофиза с неблагоприятными исходами беременности не выявило убедительных доказательств влияния данной патологии на частоту возникновения гипертензии, преэклампсии, преждевременных родов или мертворождения [6, 8, 9, 12, 15, 22, 23].

Метод родоразрешения в большей степени определяет неврологический статус пациентки. Оптимально проведение родов на доношенном сроке (38–39-я недели)



при головном предлежании плода. Абсолютными показаниями к экстренному родоразрешению являются ОГМ, выявленная в конце третьего триместра (целесообразна симультанная операция), независимо от типа ОГМ и срока гестации плода тяжелое состояние роженицы, миомэктомия в анамнезе, дистресс-синдром, тяжелая преэклампсия, эклампсия или другая акушерская либо экстрагенитальная патология, неоперированная ранее ОГМ.

При стабильном состоянии пациентки и плода, готовности организма к стрессу провести роды через естественные пути возможно. Необходимое условие – адекватное обезболивание с уменьшением потуг, так как при повышении внутрибрюшного давления увеличивается общее периферическое сосудистое сопротивление, что в свою очередь приводит к увеличению артериального и внутричерепного давления (ВЧД). Усиление ВЧД провоцирует снижение церебральной перфузии. Как следствие – перитуморозный отек и риск дислокации мозговых структур [6, 12].

Классическим методом анестезии в акушерской анестезиологии считается регионарный, а именно длительная эпидуральная анестезия. Однако для беременных с ОГМ этот метод сопряжен с рядом осложнений. Существует риск прокола твердой мозговой оболочки спинного мозга. Потеря ликвора способна спровоцировать смещение ствола мозга с его вклиниванием в большое затылочное отверстие. Жизнеугрожающее состояние для пациентки – показание к немедленному нейрохирургическому вмешательству, которое выполняется только под общим наркозом и несет риски для ребенка, так как используемые анестетики и адьювантные препараты обладают тератогенным эффектом. Предпочтение отдается пропофолу, который по классификации FDA относится к препаратам группы В – доказательств риска для человека нет. Для снижения вероятности прокола твердой мозговой оболочки рекомендуется применение ультразвуковой навигации [6, 12, 24].

Родоразрешение осуществляется под контролем акушера-гинеколога совместно с анестезиологом и неонатологом. Тактика ведения существенно не отличается у беременных в общей популяции и беременных с ОГМ. Если в течение пренатального периода пациентка получала противоэпилептическую терапию, то препараты назначаются в прежних дозах. Для ограничения или полного выключения потуг рекомендуется проведение вагинального оперативного родоразрешения с использованием вакуум-экстракции либо акушерских щипцов. Если в процессе родовой деятельности нарастают общемозговые или очаговые симптомы, необходимо провести экстренное родоразрешение с помощью операции кесарева сечения или, когда головка плода находится в узкой части матки или плоскости выхода малого таза, оперативные вагинальные роды под общей анестезией с последующим выполнением КТ или МРТ для установления причины патологии и исключения кровоизлияния в опухоль.

В послеродовом периоде пациентка с ОГМ наблюдается в отделении интенсивной терапии. Ее консультируют невролог, терапевт и офтальмолог с целью предупреждения прогрессирования онкологического процесса. Необходимо поддерживать гемодинамическую стабильность путем контроля АД, особенно у больных преэклампсией. При необходимости назначают антигипертензивные препараты, возобновляют антикоагулянтную терапию.

При выписке из акушерского стационара женщине рекомендуется встать на учет у онколога и невролога в онкологическом диспансере или поликлинике. Необходимо продолжить лечение в зависимости от гистологического типа опухоли и степени ее злокачественности, пройти консультацию нейрохирурга, если опухоль не оперирована. В случае назначения ХТ от лактации следует отказаться [4]. Прием гипотензивных препаратов необходимо продолжать под контролем АД с коррекцией дозы при сохраняющейся артериальной гипертензии. Противоэпилептическая терапия продолжается в зависимости от течения эписиндрома. Отменить ее можно после контрольной МРТ и электроэнцефалографии с согласия нейрохирурга и эпилептолога. Если пациентка получала дексаметазон, его прием следует прекратить через две недели после оперативного вмешательства. При быстро прогрессирующем опухолевом процессе назначается пожизненная суточная доза 12–16 мг. При гипо- или гиперпролактинемии решение вопроса о грудном вскармливании обсуждается с эндокринологом. Пролактинома не является абсолютным противопоказанием, но длительность лактации следует сократить до 6–12 месяцев [6, 12].

## Заключение

Многие аспекты ведения беременных с ОГМ остаются предметом дискуссии. У специалистов возникают вопросы, на которые не всегда есть однозначные ответы: влияет ли беременность на развитие онкологического процесса, его манифестацию? следует ли прерывать беременность и в какие сроки? как наиболее эффективно наблюдать пациентку и состояние плода? как безопасно проводить диагностику и лучевую терапию? можно ли применять препараты химио- и таргетной терапии во время беременности без риска для ребенка? как выбрать метод родоразрешения? Перед врачами стоит и не менее важная задача – оценить влияние назначенного матери лечения на благополучие плода в долгосрочном периоде.

Формирование объективных клинических рекомендаций затруднено в связи с разрозненностью отдельных проведенных наблюдений. В перспективе для решения обозначенной проблемы необходимо обобщить имеющуюся информацию, собранную с помощью единого многоцентрового регистра, где специалисты могли бы делиться подробными данными о клиническом течении и исходах. Необходимо также двойные положительные перекрестные исследования, которые предоставят обоснование для принятия решения о тактике ведения беременных с ОГМ с учетом индивидуальных особенностей. ❧

## Литература

1. Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А. и др. Заболеваемость злокачественными новообразованиями головного мозга и других отделов центральной нервной системы (С70–С72) в регионах Сибири и Дальнего Востока. Опухоли головы и шеи. 2021; 11 (4): 64–72.
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.
3. Ramakrishna N., Anders C.K., Lin N.U., et al. Management of advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: ASCO guideline update. J. Clin. Oncol. 2022; 40 (23): 2636–2655.
4. Singh P., Mantilla E., Sewell J., et al. Occurrence of glioma in pregnant patients: an institutional case series and review of the literature. Anticancer Res. 2020; 40 (6): 3453–3457.
5. Bello-Alvarez C., Zamora-Sánchez C.J., Peña-Gutiérrez K.M., Camacho-Arroyo I. Progesterone and its metabolite allopregnanolone promote invasion of human glioblastoma cells through metalloproteinase-9 and cSrc kinase. Oncol. Lett. 2023; 25 (6): 223.
6. Ведение беременности и родоразрешение женщин с опухолями головного мозга: Пособие для врачей. М.: МАКС Пресс, 2017.
7. Самсонова А.И. Разбор редкого клинического случая: опухоль головного мозга при беременности. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2016; 6 (6).
8. Luger A., Broersen L.H.A., Biermasz N.R., et al. ESE Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy. Eur. J. Endocrinol. 2021; 185 (3): G1–G33.
9. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; 96 (2): 273–288.
10. Лемаева А.А., Гулидов И.А. Лучевая терапия и беременность (обзор литературы). Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023; 68 (1): 72–77.
11. Horowitz D.P., Wang T.J., Wu C.S., et al. Fetal radiation monitoring and dose minimization during intensity modulated radiation therapy for glioblastoma in pregnancy. J. Neurooncol. 2014; 120 (2): 405–409.
12. Van Westrhenen A., Senders J.T., Martin E., et al. Clinical challenges of glioma and pregnancy: a systematic review. J. Neurooncol. 2018; 139 (1): 1–11.
13. Shiro R., Murakami K., Miyauchi M., et al. Management strategies for brain tumors diagnosed during pregnancy: a case report and literature review. Medicina (Kaunas). 2021; 57 (6): 613.
14. Stupp R., Tonn J.C., Brada M., Pentheroudakis G.; ESMO Guidelines Working Group. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2010; 21 Suppl 5: v190–v193.
15. Соменова О.В. Нарушение системы гемостаза у онкологических больных: современное состояние проблемы (обзор литературы). Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006; 17 (1).
16. Bicosca M.J., Gilbert A.R., Sadrameli S.S., Pirics M.L. Subtotal resection of an anaplastic ganglioglioma in pregnancy. Case Rep. Obstet. Gynecol. 2018; 2018: 4606354.
17. Kazemi P., Villar G., Flexman A.M. Anesthetic management of neurosurgical procedures during pregnancy: a case series. J. Neurosurg. Anesthesiol. 2014; 26 (3): 234–240.
18. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Акушерские риски химиотерапии во время беременности. Гинекология. 2018; 20 (6): 16–19.
19. Андреева Н.Л. Современные аспекты ведения беременных на фоне лечения злокачественных новообразований. Медицинские новости. 2020; 5.
20. Hegi M.E., Diserens A.C., Gorlia T., et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N. Engl. J. Med. 2005; 352 (10): 997–1003.
21. Семенкин А.А., Сапроненко В.С., Логинова Е.Н., Надей Е.В. Таргетная терапия в онкологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 205 (9).
22. Кокорева К.Д., Чугунов И.С., Безлепкина О.Б. Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм: клинический и молекулярно-генетический полиморфизм. Проблемы эндокринологии. 2021; 67 (4): 46–56.
23. Valenta L.J., Tamkin J., Sostrin R., et al. Regression of a pituitary adenoma following levothyroxine therapy of primary hypothyroidism. Fertil Steril. 1983; 40 (3): 389–392.
24. Esmailzadeh M., Hong B., Polemikos M., et al. Spinal emergency surgery during pregnancy: contemporary strategies and outcome. World Neurosurg. 2020; 139: e421–e427.

## Management of Pregnancy and Childbirth in Patients with Brain Tumors

N.Yu. Ivannikov, PhD, Prof.<sup>1,3</sup>, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>, Ye.S. Varavka<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>2</sup> Russian Medical University

<sup>3</sup> Dolgoprudny Central City Hospital

Contact person: Nikolay Yu. Ivannikov, ivannikov@inbox.ru

*The joint course of the tumor process in the brain and pregnancy is a rare phenomenon in medical practice, therefore, the choice of tactics for pregnancy and childbirth in patients with brain tumors remains a difficult task. The frequency of maternal and infant mortality depends on the timeliness of diagnosis and adequate treatment of brain tumors.*

**Keywords:** pregnancy, pregnancy management, brain tumor

# Особенности эмоционально-личностной сферы у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла

К.Е. Савицкая<sup>1</sup>, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1,2,3</sup>, И.В. Караченцова, к.м.н.<sup>1,2</sup>, С.Ю. Вепренцова, к.псих.н.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ксения Евгеньевна Савицкая, ksusav0405@gmail.com

Для цитирования: Савицкая К.Е., Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Вепренцова С.Ю. Особенности эмоционально-личностной сферы у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (35): 33–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-35-33-39

*Нарушения менструального цикла являются основной причиной обращения за консультацией к гинекологу во всем мире. Проблемы, связанные с менструацией, затрагивают 75% девушек-подростков. Соматическое заболевание оказывает существенное влияние на личность и эмоциональную сферу. В случае, когда заболевание приходится на сложный подростковый период, возникают серьезные угрозы психопатологических расстройств и нарушения личностного развития. Этиология нарушений менструального цикла может быть психогенной или гормональной. Выявление правильной этиологии позволяет адекватно подобрать методы терапии. Основную патогенетическую ось патологии образует кольцевая взаимосвязь психического и соматического факторов. Анализ данных литературы позволяет сделать вывод о наличии у пациенток повышенной тревожности, межличностной сенситивности, неустойчивости настроения, а также симптомов депрессии и искажения в структуре идентичности. Мультидисциплинарный подход к ведению таких пациенток предполагает взаимодействие гинекологов, клинических психологов и психиатров от момента постановки диагноза до окончания лечения.*

**Ключевые слова:** нарушения менструального цикла, подростковый возраст, эмоциональная сфера, личность, клиническая психология, детская гинекология, репродуктивное здоровье

## Введение

В настоящее время вопросы репродуктивного здоровья населения в целом и подрастающего поколения в частности относятся к проблемам междисциплинарного характера. Проблемы, связанные с менструацией, затрагивают 75% девушек-под-

ростков и являются основной причиной обращения к врачу [1]. По данным официальной статистики, выявляются неблагоприятные тенденции в состоянии репродуктивного здоровья у девушек подросткового возраста. Так, в России встречаемость патологии репродуктивной системы у данной группы

населения составляет 120 на 1000 человек, то есть каждая восьмая-девятая девочка имеет какое-либо гинекологическое заболевание или нарушение полового развития [2].

Нарушения менструального цикла (НМЦ) считаются основной причиной обращения за консультациями к гинекологам во всем мире. Известно множество определений и классификаций этого состояния [3]. По данным Федеральной службы государственной статистики, расстройств менструаций лидируют в структуре женской заболеваемости: на 100 тыс. женщин в 2015 г. приходилось 1360 случаев, в 2020 г. – 1303, а в 2022 г. – 1505,3 случая [4]. Данная патология практически в 3,5 раза превосходит по распространенности злокачественные новообразования. В 2022 г. зарегистрировано 435,4 случая таких новообразований на 100 тыс. женщин и 203,3 случая бесплодия на 100 тыс. женщин. Среди девушек-подростков НМЦ также считаются наиболее распространенной формой гинекологической патологии – 20–30% общего числа всех гинекологических заболеваний. Согласно опубликованным данным, от 11 до 13% женщин репродуктивного возраста в общей популяции сталкиваются с аномальными маточными кровотечениями. Такое состояние связано с ухудшением качества жизни как в физическом, так и в психологическом аспекте [5].

Соматическое заболевание существенно влияет на личность и эмоциональную сферу. В случае, когда заболевание приходится на сложный подростковый период, возникают серьезные угрозы нарушения личностного развития.

### Материал и методы

Поиск литературы осуществлялся в базах данных PubMed, Google Scholar, eLibrary по ключевым словам: нарушения менструального цикла, подростковый возраст, эмоциональные особенности, личность, личностные особенности, репродуктивная функция.

### Результаты

По классификациям разных авторов, подростковый период приходится на возраст 12–18 лет [6]. На этом этапе онтогенеза происходит множество физических изменений, связанных с активизацией деятельности желез внутренней секреции, в частности половых желез, что влияет на психологические процессы. Более того, отмечаются значимые изменения в степени структурного созревания разных отделов мозга и его функционального состояния в целом, что отражается на особенностях когнитивных процессов.

Меньшая степень зрелости префронтальной коры и ее сниженная по сравнению с глубинными структурами активность служат препятствием для функционирования системы произвольной регуляции и организации деятельности, возникают трудности с реализацией управляющих функций, снижается степень их влияния на активность глубинных структур, ответственных за эмоциональную сферу [7].

Подростковый возраст – это совокупность условий, в высшей степени предрасполагающих к воздействию различных психологических факторов (семейных и социальных проблем) [8].

В подростковом возрасте происходят резкие качественные изменения, касающиеся всех сторон развития личности: расширяется объем деятельности, качественно меняется характер, закладываются основы сознательного поведения, формируются нравственные представления [9].

В эмоциональной сфере отмечаются повышенная эмоциональная возбудимость, большая устойчивость эмоциональных переживаний по сравнению с младшими школьниками, противоречивость чувств. Развитие эмоциональной сферы подростков обусловлено не только гормональными и физиологическими изменениями. Большую роль в формировании эмоциональной стабильности играют стиль воспитания и особенности отношений между родителями и детьми [10].

По мнению В.Г. Казанской, подростки часто испытывают «застревание» на своих эмоциях, как положительных, так и отрицательных. Они сталкиваются с широким спектром эмоциональных переживаний, различая больше нюансов и переживая их более интенсивно и ярко, чем ранее [11]. Произвольность поведения, связанная с активностью префронтальных отделов, в этом возрасте развита плохо, вследствие чего в эмоциональной сфере отмечаются такие черты, как резкая смена настроений и психических состояний, повышенная возбудимость, импульсивность, проявление полярности и амбивалентности реакций, эмоциональная неустойчивость, утомляемость, раздражительность.

В подростковом возрасте значительно возрастает уровень тревожности. Изучением подростковой тревожности занимались ряд исследователей [12]. Показано, что тревожность в подростковом возрасте может возникать вследствие противоречивых ожиданий со стороны социума: предъявление высоких стандартов поведения и деятельности, которым должен соответствовать подросток, и трансляция невысоких представлений о его возможностях [13]. В силу указанных особенностей эмоциональной сферы, в частности повышенной возбудимости и эмоциональной неустойчивости, подростки бурно реагируют даже на малозначительные замечания и критику в свой адрес. Тревожность отражается на всех сферах их жизни, заметно ухудшая соматическое самочувствие. Все виды тревожных расстройств в подростковом возрасте снижают работоспособность, отрицательно отражаются на формировании креативного мышления, а также повышают риск развития депрессии [14].

Еще одной важной особенностью данного периода является формирование самосознания. Подростки испытывают потребность в познании себя и своих личностных качеств. На основании сравнительной оценки себя с окружающими они формируют свое мировоззрение, свои жизненные планы.



Происходит переосмысление ценностей, усвоение социальных норм. Но ключевой феномен в этом возрасте – новая позиция в системе межличностных отношений, проявляющаяся в эмансипации, ослаблении зависимости от взрослых и тяготении к взаимодействию и поиску авторитетов в референтной группе. Исследуя подростковый кризис, ученые отмечали, что у подростков прежде всего развивается способность к целеполаганию, то есть построению долгосрочных целей вне рамок сегодняшнего дня. Впоследствии происходит осознание своего места в будущем и формирование представлений о своем желаемом «Я» и способах достижения жизненных целей [15]. В совокупности с неадекватной самооценкой, характерной для этого возраста, а также дисфункциональными межличностными отношениями в кругу семьи и сверстников, повышенными требованиями, расхождением между ними и реальными возможностями у подростков может дополнительно возрастать уровень тревожности, появляются различные варианты протестного поведения и т.д.

Таким образом, изменениям в подростковом возрасте при нормальном развитии подвергаются все личностные характеристики, расширяется объем деятельности, формируются нравственные представления о стилях поведения и собственная личностная позиция. Данные процессы активизируются и регулируются физиологическими изменениями организма, в частности изменениями в центральной нервной системе и половых органах и железах. Подростковый возраст – период взросления, время, когда сначала разрушается, а затем перестраивается прежнее отношение к миру и самому себе. Развитие самосознания в конечном итоге приводит к формированию собственной жизненной позиции и выстраиванию жизненной перспективы в соответствии с ней. Девушки данного возрастного периода находятся под взаимным влиянием гормональных и психологических факторов.

Как уже отмечалось, НМЦ в пубертатном возрасте являются основной формой нарушений репродуктивной функции. Наличие соматического заболевания в таком сложном возрастном периоде может оказать неблагоприятное воздействие на эмоциональную сферу и процесс прохождения кризиса, что отразится на дальнейшем формировании личности. Разнообразные факторы, такие как физический дискомфорт, изменения гормонального фона и социокультурные аспекты, способны влиять на эмоциональную устойчивость девушек с НМЦ.

На современном этапе развития гинекологии доминирующую роль играет нейроэндокринологическое направление, соединяющее психоневрологию и гинекологию для изучения взаимовлияния нервной системы и гормональной регуляции. С этой точки зрения основную патогенетическую ось патологии образует кольцевая взаимосвязь психического и соматического факторов [16]. Исходя из современных

представлений, патогенез расстройств менструального цикла связан с нарушениями функционирования в системе «гипоталамус – гипофиз – яичники – матка», где наряду с особенностями конституции, внутриутробного развития и прижизненного анамнеза существенное значение имеют психогенные факторы. Менструальное и психическое здоровье тесно взаимосвязаны. И подобная корреляция недооценивается в научных исследованиях, клинической практике и социальной политике. Исследования в этих областях традиционно проводились изолированно: основное внимание уделялось менструальному или психическому здоровью отдельно или их взаимосвязи с ограниченной, одной мерной точки зрения [17].

Таким образом, нарушения нейрогуморальной регуляции менструальной функции в системе «кора – гипоталамус – гипофиз – яичники – матка» приводят к НМЦ, которые проявляются в виде гипо- и гиперменструального синдромов, а также дисменореи. Важную роль в возникновении этих нарушений играют психологические факторы: продолжительные или сильные стрессы, нервное напряжение, эмоциональные потрясения, переутомление, психологические травмы и др. НМЦ могут сопровождаться сопутствующими нарушениями психической деятельности со снижением работоспособности, повышением раздражительности, плаксивости, расстройствами настроения. Разнообразные факторы, в частности физические (дискомфорт, изменения гормонального фона) и социокультурные, могут влиять на эмоциональную устойчивость девушек с НМЦ.

В зарубежных междисциплинарных исследованиях показано, что взаимосвязь между менструальным циклом и психическим здоровьем чрезвычайно сложна и влияет как на соматическое, так и на психологическое здоровье и благополучие.

N. Sahin и соавт. в исследовании оценивали уровень тревожности и депрессии, а также восприятие качества жизни и влияющих на него факторов у подростков с дисменореей. Показано, что у данной группы подростков по сравнению со здоровыми сверстниками показатели депрессии и тревожности выше, а качество жизни ниже. Чем более выражена тяжесть соматического заболевания, тем выше уровни тревоги и депрессии и ниже показатели качества жизни [18].

Похожие результаты продемонстрированы в исследовании L. Fioroni и соавт. Исследователи анализировали личностные особенности пациенток с вторичной аменореей, обратившихся за помощью к специалисту по поводу НМЦ, с помощью сокращенного варианта Миннесотского многоаспектного личностного опросника (ММПИ) и полуструктурированного интервью. Авторы отмечали повышение баллов по невротическим шкалам и такие личностные особенности, как неуверенность в себе, тревожность, ипохондрия, депрессия, эмоциональная лабильность и трудности адаптации к стрессу [19].

Исследуя связь психического здоровья, продолжительности сна и НМЦ, Т. Kim и соавт. пришли к выводу, что для улучшения репродуктивного здоровья женщин и девушек с НМЦ необходимы стратегии борьбы с психологическим стрессом, депрессивным настроением и нарушениями продолжительности сна. Установлено, что сильный стресс, депрессивное настроение и суицидальные мысли связаны с повышенным риском НМЦ [20].

В других исследованиях отмечается, что настроение и субъективное ощущение сна тесно взаимосвязаны и, как правило, зависят от фаз менструального цикла. Депрессивные симптомы и короткая продолжительность сна напрямую коррелируют с НМЦ. Симптомы сниженного фона настроения и нарушений сна, особенно нарушение дыхания во сне, обусловлены синдромом поликистозных яичников, наиболее распространенным репродуктивным эндокринологическим заболеванием в репродуктивном периоде [21]. НМЦ связаны с подавленным настроением, тревожностью, плохим психологическим состоянием и суицидальными мыслями [22].

В зарубежных исследованиях показано, что во время наступления первой менструации физические, когнитивные и социальные изменения могут повлиять на самооценку и представления о собственном теле, а более ранний возраст наступления менархе связан с более высоким риском возникновения расстройств настроения и развития депрессии в более позднем подростковом возрасте [23].

Е. Bonazza и соавт. оценивали взаимосвязь психологических факторов с наличием или отсутствием функциональной гипоталамической аменореи (ФГА) [24]. Авторы установили, что основными психологическими факторами, связанными с ФГА, являются депрессия и отношение к еде, особенно стремление к похудению. У женщин с ФГА отмечаются более высокий уровень тревожности, нарушения сна, алекситимия и дисфункциональные установки, такие как более высокая потребность в социальном одобрении, более высокий уровень перфекционизма и беспокойства по поводу ошибок.

Р. Мауга и соавт. отмечали необходимость уделять больше внимания психическому здоровью девушек-подростков с НМЦ. В ходе исследования установлена значительная связь депрессивных симптомов с НМЦ [25].

К выводам о необходимости контроля ментального благополучия среди подростков с НМЦ пришли М. Ю и соавт. Они обнаружили связь высокого уровня стресса, депрессивного настроения, а также большей частоты обращений за консультациями к психологам с риском НМЦ [26].

Установлено, что депрессия значительно чаще диагностируется у девушек-подростков с обильными менструальными кровотечениями по сравнению с теми, у кого данное расстройство не наблюдается. Кроме того, у большинства пациенток с депрессией и обильными менструальными кровотечениями

депрессия развивается после начала заболевания или одновременно с ним. Следует отметить, что влияние гормональных препаратов, используемых для терапии НМЦ, достоверно не установлено, поскольку у большинства депрессия диагностируется еще до начала лечения [27].

Существует определенная группа заболеваний, связанных с НМЦ и обусловленных психологическими факторами, а именно стресс-зависимые НМЦ (СНМЦ). Они возникают в результате стрессогенного воздействия, причем это воздействие обязательно носит жизнеугрожающий характер. Дистресс может быть связан с индивидуальными личностно значимыми факторами, относящимися к повседневной жизни, что и обуславливает высокую частоту возникновения подобных расстройств.

Согласно результатам отечественных и зарубежных исследований, общей характеристикой для всех пациенток с СНМЦ является наличие психических (личностных) расстройств. Среди них на первый план выходят тревожные и депрессивные нарушения, которые при воздействии стрессового фактора провоцируют нарушения менструальной функции [28]. Связь между симптомами депрессивного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства и расстройствами пищевого поведения у старшеклассниц исследовали К. Bisaga и соавт. [29]. Установлено, что с учетом хронологического возраста и других факторов риска более позднее возникновение менархе, а также вторичная аменорея связаны с симптомами депрессивного расстройства, полименорея и нерегулярные менструации – с симптомами расстройств пищевого поведения.

С физиологической точки зрения объяснить влияние стресса на менструальную функцию можно взаимодействием структур эндокринной системы. В результате дистресса глюкокортикоиды, выделяемые надпочечниками, ингибируют гипоталамо-гипофизарно-гонадотропную систему, препятствуя высвобождению гонадотропин-рилизинг-гормона, лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона на уровне гипоталамуса и гипофиза, которые при нормальном функционировании обеспечивают рост и созревание фолликула в яичнике, процесс овуляции и развитие желтого тела [30].

В целом обнаруживается связь между наступлением менархе и показателями качества жизни. Состояние менархе влияет на все составляющие качества жизни – от настроения до социальных отношений. Постменархеальное состояние обусловлено психосоциальными и эмоциональными изменениями вплоть до симптомов постпубертатной депрессии [31].

М. Saei Ghare Naz и соавт. анализировали взаимосвязь между качеством жизни и эмоциональными состояниями, такими как депрессия, тревога и стресс, у подростков с синдромом поликистозных яичников [32]. Выявлена значимая обратная корреляция между общим показателем качества жизни и уровнями депрессии, тревоги и стресса. Таким образом,



синдром поликистозных яичников и связанные с ним НМЦ, установленные у 85% респондентов, негативно влияют на качество жизни подростков.

В исследовании с участием женщин с аномальными маточными кровотечениями (АМК) наблюдались снижение качества жизни и ухудшение физического и психического здоровья по сравнению с женщинами без АМК. Эта взаимосвязь сохранялась при учете таких факторов, как возраст, индекс массы тела, образование и семейное положение [33].

В исследовании оценивали различные факторы, влияющие на дисменорею, диспареунию и хроническую тазовую боль. Продемонстрировано, что, помимо соматического статуса, с дисменореей ассоциируются также психогенные факторы (сексуальное насилие) и психосоматическая симптоматика [34].

В отечественном исследовании участвовали 120 женщин с варибельным ритмом менструаций. Установлено, что у молодых женщин репродуктивного возраста с данным типом нарушений отмечаются выраженные черты депрессивности и аутизации, не достигающие степени психического расстройства [35].

Описывая характерологические особенности девочек с патологией репродуктивной функции, некоторые исследователи выделяют крайнюю лабильность настроения, повышенную утомляемость, раздражительность, ипохондричность, робость, повышенную ранимость и чувство неполноценности [16]. Эти характеристики соответствуют акцентуациям по лабильному, астеноневротическому, сенситивному и психастеническому типам. В редких случаях могут иметь место черты истероидного типа со свойственной ему капризностью, жадной вниманием и эгоцентризмом, а также черты неустойчивого типа с повышенной тягой к развлечениям и стремлением избегать неудачи. Значительно реже встречаются циклоиды, гипертимы, эпилептоиды и шизоиды. Несмотря на отсутствие достаточных оснований для выделения специфического типа личности пациентов с патологией репродуктивной функции, следует подчеркнуть наличие достоверных различий по сравнению с частотой акцентуированных типов общей популяции. Для перечисленных выше типов характерны схожие эмоциональные особенности, в частности повышенная возбудимость, лабильность, тревожность и сенситивность [16]. Данный факт подтверждается результатами исследования с использованием шкалы тревоги Спилберга – Ханина, цветового теста Люшера и личностного опросника Айзенка.

Для девушек пубертатного возраста с патологией гинекологической сферы независимо от нозологической специфики заболевания характерен комплекс особенностей эмоционально-личностной сферы, среди которых высокий уровень ситуативной и фобической тревожности, межличностной сенситивности, а также враждебность, подавленность, чувство вины и сдержанность в проявлении этих эмоций. Наличие соматического гинекологического заболевания

отрицательно воздействует на выстраивание социальных отношений. В частности, имеют место субъективно негативная оценка отношений с родителями, особенно с отцом, а также негативные представления о противоположном поле в целом [36].

В исследовании О. Чориевой и Д. Аббасовой подчеркивается, что наличие у девушек с гинекологическими расстройствами пессимизма в восприятии действительности, беспокойства о будущем и сдержанности в проявлении негативных эмоций способствует соматизации состояния [37].

И.Е. Брауде и соавт. подтвердили высокий уровень тревожности у пациенток с НМЦ. В исследовании тревога различной степени выраженности присутствовала у всех обследованных пациенток, однако отмечалось распределение по уровню выраженности ситуационной и личностной тревожности в зависимости от нозологической специфики заболевания. Так, у подростков с ювенильными маточными кровотечениями и нервной анорексией наблюдался высокий уровень тревожности, у подростков с синдромом поликистозных яичников и вторичной аменореей – умеренный уровень, а у пациенток с гипоменструальным синдромом – низкий уровень [38].

В исследовании Е.П. Хашенко и соавт. у пациенток при определенных видах НМЦ преобладали симптомы депрессивных расстройств. Кроме того, выявлено различие структуры гендерной идентичности: девушки с менее выраженными проявлениями по гинекологическому заболеванию на фоне редких самостоятельных менструаций по сравнению с пациентками с синдромом поликистозных яичников, осложненным избыточной массой тела и поликистозной трансформацией яичников, демонстрировали более высокий показатель фемининности по полоролевому опроснику С. Бем [39].

В работе А.В. Чайки отмечено значительное возрастание избирательной чувствительности у девочек-подростков с НМЦ на фоне дисплазии соединительной ткани к социально-психологическим факторам, в частности к особенностям семейных взаимоотношений, а также преобладание в психогенных реакциях рудиментарных расстройств по типу страхов, чувства безысходности и отчаяния, сопровождающегося мыслями о собственной ненужности [40].


Авторы другого исследования выявили умеренный уровень ситуативной и личностной тревожности у пациенток-подростков с НМЦ, вместе с тем большую уязвимость по сравнению с группой нормы к воздействию потенциально психотравмирующих событий. В анамнезе у девушек имели место высокая частота травматических событий в периоде младенчества и раннего возраста, а также большое количество жалоб, свидетельствовавших о наличии маскированной депрессии (нарушения сна, питания, внутреннее напряжение, головная боль) [41].

## Заключение

Исходя из анализа исследований психологических особенностей девушек с расстройствами

репродуктивной сферы, в частности НМЦ, можно сделать вывод о наличии у таких пациенток повышенной тревожности, межличностной сенситивности, неустойчивости настроения, симптомов депрессии и искажения в структуре идентичности.

Этиология НМЦ может быть психогенной или гормональной. Выявление правильной этиологии позволяет провести адекватное лечение [42]. В связи с описанными выше эмоционально-личностными

особенностями пациенток с НМЦ целесообразно подключение к их ведению специалистов в области клинической психологии и психотерапии с целью предотвращения развития стойких личностных расстройств, обуславливающих или усугубляющих гинекологическое расстройство. Мультидисциплинарный подход предполагает взаимодействие гинеколога, клинического психолога и психиатра от момента постановки диагноза до завершения лечения. 

## Литература

- Slap G.B. Menstrual disorders in adolescence. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2003; 17 (1): 75–92.
- Авруцкая В.В. Состояние репродуктивного здоровья населения Российской Федерации и некоторые стратегии его улучшения. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки.* 2007; 2: 112–114.
- Bahamondes L., Ali M. Recent advances in managing and understanding menstrual disorders. *F1000Prime Rep.* 2015; 7: 33.
- Здравоохранение в России. Статистический сборник. Росстат. М., 2023.
- Marret H., Fauconnier A., Chabbert-Buffet N., et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010.
- Возрастная и педагогическая психология. 2-е изд. / под ред. А.В. Петровского. М.: Просвещение, 1979.
- Фарбер Д.А., Горев А.С. Особенности функционального состояния мозга подростков и возможность его произвольной регуляции. *Новые исследования.* 2017; 4 (53).
- Выготский Л.С. Педология подростка. *Собрание сочинений: в 6 томах.* М., 1984; 4: 5–243.
- Муканян В.В. Особенности эмоциональной сферы личности спортсменов подросткового возраста. *Материалы 68-й Научно-практической конференции преподавателей и студентов. В 2 частях.* Благовещенск: Благовещенский государственный педагогический университет, 2018; 92–95.
- Воронова И.О. Особенности эмоциональной сферы подростков. *Молодой ученый.* 2022; 46 (441): 110–111.
- Казанская В.Г. Подросток. Трудности взросления. СПб.: Питер, 2018.
- Окашев А.В. Особенности проявления тревожности и агрессивности у подростков. *Тенденции развития науки и образования.* 2020; 62 (20): 32–35.
- Прихожан А.М. Тревожность у детей и подростков: психологическая природа и возрастная динамика. М.: МОДЭК.
- Корабельникова Е.А. Тревожные расстройства у подростков. *Медицинский совет.* 2018; 18: 34–43.
- Бэрн Р., Ричардсон Д. Агрессия. СПб.: Питер, 2001.
- Исаев Д.Н. Эмоциональный стресс, психосоматические и соматопсихические расстройства у детей. СПб.: Речь, 2005.
- Sharp G.C., De Giorgio L. Menarche, Menstruation, Menopause and Mental Health (4M): a consortium facilitating interdisciplinary research at the intersection of menstrual and mental health. *Front. Glob. Womens Health.* 2023.
- Sahin N., Kasap B., Kirli U., et al. Assessment of anxiety-depression levels and perceptions of quality of life in adolescents with dysmenorrhea. *Reprod. Health.* 2018.
- Fioroni L., Facchinetti F., Cerutti G., et al. Personality traits in secondary amenorrhea. *J. Psychosom. Obstet. Gynecol.* 1991; 12 (1): 67–76.
- Kim T., Nam G.E., Han B., et al. Associations of mental health and sleep duration with menstrual cycle irregularity: a population-based study. *Arch. Womens Ment. Health.* 2018.
- Polo-Kantola P., Toffol E. The relationship between mood and sleep in different female reproductive states. *Sleep Med. Clin.* 2023; 18 (4): 385–398.
- Toffol E., Koponen P., Luoto R., Partonen T. Pubertal timing, menstrual irregularity, and mental health: results of a population-based study. *Arch. Womens Ment. Health.* 2014; 17 (2): 127–135.
- Kaczmarek M., Trambacz-Oleszak S. The association between menstrual cycle characteristics and perceived body image: a cross-sectional survey of Polish female adolescents. *J. Biosoc. Sci.* 2016.
- Bonazza F., Politi G., Leone D., et al. Psychological factors in functional hypothalamic amenorrhea: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol.* 2023; 14: 981491.
- Maurya P., Meher T., Muhammad T. Relationship between depressive symptoms and self-reported menstrual irregularities during adolescence: evidence from UDAYA, 2016. *BMC Public Health.* 2022; 22: 758.
- Yu M., Han K., Nam G.E. The association between mental health problems and menstrual cycle irregularity among adolescent Korean girls. *J. Affect. Disord.* 2017; 210: 43–48.



27. Weyand A.C., Fitzgerald K.D., McGrath M., et al. Depression in female adolescents with heavy menstrual bleeding. *J. Pediatr.* 2022; 240: 171–176.
28. Волель Б.А., Рагимова А.А., Бурчаков Д.И. и др. Стресс-зависимые нарушения менструального цикла. *Consilium Medicum.* 2016; 6.
29. Bisaga K., Petkova E., Cheng J., et al. Menstrual functioning and psychopathology in a county-wide population of high school girls. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2002; 41 (10): 1197–1204.
30. Meczekalski B., Niwczyk O., Bala G., Szeliga A. Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2022; 67: 102288.
31. Mastorci F., Piaggi P., Bastiani L., et al. The impact of menarche on health-related quality of life in a sample of Italian adolescents: evidence from school-based AVATAR project. *Eur. J. Pediatr.* 2020; 179 (6): 973–978.
32. Saei Ghare Naz M., Ramezani Tehrani F., Behroozi Lak T., et al. Quality of life and emotional states of depression, anxiety and stress in adolescents with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. *Psychol. Res. Behav. Manag.* 2020; 13: 203–209.
33. Matteson K.A., Raker C.A., Clark M.A., Frick K.D. Abnormal uterine bleeding, health status, and usual source of medical care: analyses using the Medical Expenditures Panel Survey. *J. Womens Health (Larchmt).* 2013.
34. Сибирская Е.В., Никифорова П.О. Хроническая тазовая боль: неврологический взгляд на гинекологическую проблему. *Эффективная фармакотерапия.* 2023; 19 (37): 36–39.
35. Бурчакова М.Н., Филиппова Г.Г. Психологическое состояние молодых женщин с варибельным ритмом менструации. *Теоретическая и экспериментальная психология.* 2020; 1.
36. Еганян Ш.А. Эмоционально-личностные особенности девочек-подростков с расстройствами гинекологической сферы: автореф. дис. ... канд. психол. наук. СПб., 2011.
37. Чориева О., Аббасова Д. Особенности эмоциональной сферы девочек-подростков с гинекологическими расстройствами. *Научные работы одаренной молодежи и медицина XXI века.* 2023; 1: 247.
38. Брауде И.Е., Корсунская Л.Л., Митрохина А.О. Психогенно обусловленные нарушения менструальной функции у девочек-подростков и их коррекция. *Таврический медико-биологический вестник.* 2014; 17 (3): 16–20.
39. Хашенко Е.П., Баранова А.В., Уварова Е.В. Психоэмоциональные особенности и структура гендерной идентичности у девочек подросткового возраста с расстройствами менструаций. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2016; 1 (66).
40. Чайка А.В. Влияние семейных отношений на девочек-подростков с нарушениями менструального цикла на фоне дисплазии соединительной ткани. *Журнал психиатрии и медицинской психологии.* 2018; 4 (44): 57–60.
41. Бронфман С.А. Симптомы депрессивных и тревожных расстройств у пациенток раннего репродуктивного возраста с функциональными нарушениями менструального цикла. *Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика.* 2013; 2: 43–48.
42. Sheinfeld H., Gal M., Bunzel M.E., Vishne T. The etiology of some menstrual disorders: a gynecological and psychiatric issue. *Health Care Women Intern.* 2007; 28 (9): 817–827.

### Features of the Emotional and Personal Sphere in Adolescent Girls with Menstrual Disorders

K.Ye. Savitskaya<sup>1</sup>, Ye.V. Sibirskaia, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>, I.V. Karachentsova, PhD<sup>1,2</sup>, S.Yu. Veprentsova, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>2</sup> Russian Children's Clinical Hospital – a branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>3</sup> Russian University of Medicine

Contact person: Ksenia Ye. Savitskaya, ksusav0405@gmail.com

*Menstrual irregularities are the main reason for seeking advice from gynecologists all over the world. Menstruation-related problems affect 75% of teenage girls. The presence of a somatic disease has a significant impact on the personality and emotional sphere, and in cases where the disease occurs in an already difficult adolescence, there are serious threats of psychopathological disorders and disorders of personal development. The etiology of menstrual disorders can be psychogenic or hormonal. The identification of the correct etiology makes it possible to select adequate therapies. The main pathogenetic axis of pathology is formed by the circular relationship of mental and somatic factors. An analysis of the literature data allows us to conclude that such patients have increased anxiety, interpersonal sensitivity, mood instability, as well as symptoms of depression and distortion in the structure of identity. A multidisciplinary approach should include a collaborative process between gynecologists, clinical psychologists and psychiatrists, from the moment of diagnosis and throughout treatment.*

**Keywords:** menstrual disorders, adolescence, emotional sphere, personality, clinical psychology, pediatric gynecology, reproductive health

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

<sup>2</sup> Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

<sup>3</sup> Российский университет медицины

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей

# Состояние репродуктивного здоровья девушек-подростков, рожденных от матерей с преэклампсией

Т.С. Панасенко<sup>1</sup>, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1, 2, 3</sup>, А.А. Ромашова<sup>4</sup>

Адрес для переписки: Татьяна Сергеевна Панасенко, t012025@mail.ru

Для цитирования: Панасенко Т.С., Сибирская Е.В., Ромашова А.А. Состояние репродуктивного здоровья девушек-подростков, рожденных от матерей с преэклампсией. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (35): 40–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-35-40-44

*Представлены данные о состоянии репродуктивного здоровья девушек-подростков, родившихся от матерей с преэклампсией. Проанализирована научная литература, посвященная половому развитию таких пациенток, гормональному статусу, особенностям менструальной функции и заболеваний репродуктивной системы. При анализе данных литературы выявлены различия, которые в перспективе могут приводить к ухудшению здоровья, снижению репродуктивного потенциала. В связи с этим необходима разработка комплекса лечебно-профилактических мероприятий.*

**Ключевые слова:** преэклампсия, репродуктивное здоровье, репродуктивная система, девушки-подростки, пубертатный период, менструальная функция, гипертензивные расстройства беременности, потомство

## Введение

Пубертатный период является одним из критичных в становлении здоровья и репродуктивной функции девушек-подростков. Его течение обусловлено сложной и многоэтапной перестройкой во всех органах и системах. Отягощенное течение антенатального периода и родов вносит изменения в дальнейшее физическое, соматическое и половое развитие ребенка. При этом дебют патологии имеет отсроченный характер в пубертатном и репродуктивном периоде [1].

Приоритетом национальной политики в области здравоохранения Российской Федерации является поддержка научных исследований, направленных на защиту здоровья и репродуктивной функции девушек-подростков, улучшение их общесоматического здоровья, выявление групп риска и изучение этиологии гинекологических заболеваний данной группы пациенток, приводящих к нарушениям репродуктивной функции. Важно совершенствовать профилактические мероприятия по сохранению репродуктивного здоровья, что еще раз

подчеркивает значимость и актуальность данной проблемы [2].

Среди факторов риска в формировании здоровья ребенка особое место занимает осложненное течение беременности у матери в целом и преэклампсия в частности.

Преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное прогрессирующее осложнение течения беременности, диагностируемое после 20 недель беременности или в послеродовом периоде (до 42 дней). ПЭ характеризуется повышением уровня систолического артериального давления (АД)  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического АД  $\geq 90$  мм рт. ст., сопровождающимся протеинурией ( $\geq 300$  мг/24 ч), отеками, а также полиорганной недостаточностью [3–5].

Частота встречаемости ПЭ составляет от 2 до 8% от всех беременностей [6]. ПЭ развивается под воздействием различных факторов [7, 8]. При этом в большинстве случаев ПЭ возникает у здоровых нерожавших женщин без очевидных факторов риска. В настоящее время абсолютная роль генетических и экологических факторов риска



развития ПЭ не доказана, но новые данные позволяют предположить, что на развитие ПЭ влияет генетическая предрасположенность [9]. Тем не менее выявлены факторы высокого и умеренного риска развития ПЭ [10]: первая беременность, возраст матери старше 35 лет, индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>, семейный анамнез ПЭ, социально-демографические характеристики (афроамериканская раса, низкий социально-экономический статус), анамнестические факторы (например, старшие дети имели низкую или недостаточную для их гестационного возраста массу тела при рождении), неблагоприятные исходы беременностей в анамнезе, интергенетический интервал более десяти лет [3].

Патогенез ПЭ обусловлен недостаточной инвазией цитотрофобласта и неполным ремоделированием структуры спиральных артерий, что впоследствии становится причиной снижения маточно-плацентарного кровотока и приводит к развитию ишемии плаценты.

Неадекватная плацентация и ишемия плацентарной ткани могут быть причиной выброса цитотоксических факторов, вызывающих эндотелиоз микроциркуляторного русла органов-мишеней. Как следствие – дисбаланс вазоактивных веществ и генерализованная вазоконстрикция.

Важную роль в патогенезе ПЭ играет воспалительная реакция, характеризующаяся активацией фагоцитов-макрофагов, гранулоцитов, эндотелиоцитов, тромбоцитов [11]. В результате активации макрофагов повышается уровень цитокинов, которые служат связующим звеном между иммунитетом, гемостазом, гемопоэзом, ангиогенезом и неспецифической резистентностью организма, а также индуцируют развитие различных патологических состояний [12].

Баланс про- и противовоспалительных цитокинов может быть ключевым моментом, обуславливающим впоследствии состояние здоровья ребенка.

Причинами генерализованной вазоконстрикции могут быть также избыточная продукция плодом ангиотензина II и вазопрессина, низкая активность ферментов, разрушающих эти пептиды, и дисбаланс между аминокептидазой А и плацентарной лейцин-аминопептидазой [13]. Для ПЭ характерен редуцированный рост плода [14].

Внедрение современных эффективных методов лечения в акушерскую и неонатологическую практику в последние десятилетия способствовало значительному увеличению числа девушек-подростков, рожденных от матерей с ПЭ и ее осложнениями [15]. Кроме того, данная патология лидирует среди причин преждевременных родов и инвалидизации детей, что обуславливает актуальность ее дальнейшего изучения в целях разработки диагностических и профилактических мер.

*Цель* – изучить долгосрочные последствия ПЭ на состояние репродуктивного здоровья у девушек-подростков.

## Половое развитие

Сегодня исследователи особое внимание уделяют проблемам развития репродуктивной системы в антенатальном периоде, принципам и закономерностям ее становления при воздействии различных патологических факторов на течение беременности. Так, в литературе встречается термин «пренатальный след в репродуктивной системе», который предельно точно отражает значимость влияния ПЭ на формирование основы будущей патологии плода, новорожденного и дальнейшие этапы развития различных органов и систем организма [16]. Были изучены гормональные показатели и нейроэндокринные взаимодействия системы репродукции у детей, рожденных от матерей с физиологической беременностью и гипертензивными расстройствами. У женщин с ПЭ выявлены гормональные нарушения, в частности дисбаланс тиреотропно-тиреоидной и гипофизарно-гонадной систем. Это может негативно сказываться на формировании репродуктивной системы потомства [17]. Установлено, что в эпифизе мозга, промежуточной и задней долях гипофиза плода в условиях ПЭ усиливается полиплоидизация клеток и интенсифицируются процессы массовой клеточной гибели. Наблюдается прямая корреляция между выраженностью этих процессов и степенью тяжести ПЭ [18].

В исследовании I.V. Alsnes и соавт. (2016) с участием 11-летних девочек показано значительное влияние ПЭ на уровень андрогенов [19]. Так, уровень тестостерона в группе девушек-подростков, рожденных от матерей с тяжелой ПЭ, был выше, чем у пациенток из группы с умеренной ПЭ. По сравнению с девочками, не подвергавшимися воздействию ПЭ, более высокая концентрация дегидроэпандростеронсульфата (ДГЭАС) обнаружена у девушек, внутриутробно перенесших легкую и умеренную ПЭ. Более низкие концентрации выявлены в группе пациенток, перенесших тяжелую ПЭ. Различная концентрация ДГЭАС (в зависимости от степени тяжести ПЭ) повлияла на сроки адренархе, что, вероятно, обусловлено различным андрогенным воздействием. В группе с тяжелой ПЭ и более низкими концентрациями ДГЭАС адренархе наступало относительно поздно, в то время как более ранние менархе и адренархе перед телархе [20] наблюдались у потомков женского пола, подвергшихся умеренной ПЭ, с потенциальным повышенным риском развития синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и гиперинсулинемии в более старшем возрасте [21].

Результаты исследования L.L.H. Lunddorf и соавт. (2020) продемонстрировали небольшое ускорение полового созревания у дочерей, рожденных от матерей с ПЭ. В то же время у дочерей, рожденных от матерей с гипертензией, некоторые этапы полового созревания, по-видимому, наступали раньше, чем у дочерей, рожденных от матерей с нормальным АД [22]. Тем не менее в одних исследованиях

ПЭ была связана с более ранним наступлением менархе [23, 24], в других влияния ПЭ на начало пубертатного периода не установлено [20, 25].

### Репродуктивное здоровье

Функциональная целостность репродуктивной системы определяется прежде всего стабильностью менструального цикла. Его нарушение часто свидетельствует о дисбалансе в нейроэндокринной регуляции работы репродуктивной системы [26].

Среди нарушений менструального цикла у девушек-подростков доминирует олигоменорея (ОМ) (*oligomenorrhoea*; олиго- + греч. *мен* – месяц + *rhoia* – течение, истечение). ОМ предполагает нарушение менструального цикла: его длительность превышает 35 дней или частота менструаций меньше девяти в год, включая короткую длительность менструаций и их отсутствие от 35 дней до шести месяцев.

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), различают первичную ОМ (N91.3), вторичную (N91.4) и неуточненную (N91.5) [27].

Анализ анамнестических данных демонстрирует более частую встречаемость первичной ОМ в группе девушек-подростков, рожденных от матерей с ПЭ, по сравнению с пациентками с вторичной ОМ. Эти данные согласуются с данными современных исследователей, которые связывают формирование первичной ОМ с отклонениями от физиологического течения антенатального периода [28, 29].

В исследовании J.S. Charania и V.V. Salaskar (2014) также указывается на связь первичной ОМ с осложненным течением внутриутробного развития [30]. В свою очередь гипоестрогения, формирующаяся на фоне ОМ, влечет за собой снижение как синтеза, так и секреции пролактина опосредованно через подавление выработки дофамина. Дефицит прогестерона, возникающий вследствие ановуляции, способствует пролонгированной продукции лютеинизирующего гормона, тестостерона, развитию ранних признаков гиперандрогении. ОМ может являться одним из первых признаков развития СПКЯ и входит в симптомокомплекс фенотипов А, В, D у подростков [31].

### Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода

При изучении медико-генетических аспектов аномальных маточных кровотечений пубертатного периода (АМК ПП) у девушек-подростков, рожденных от матерей с ПЭ, также подтверждена связь их развития с ПЭ, перенесенной матерями во время беременности. В исследовании Е.В. Сибирской и соавт. (2011) прослеживается корреляция между выявлением наследуемых мутаций в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR)

и развитием маточных кровотечений [32]. При замене цитозина (С) тимидином (Т) в позиции 677 формируется полиморфизм, обозначаемый как С677Т. В гомозиготном состоянии наличие этой мутации сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови, а также изменением соотношения протромботических и антипротромботических факторов в каскаде реакций гемостаза. В результате возникает предпосылка к формированию маточных кровотечений.

Установлено, что наличие мутации С677Т гена MTHFR у девушек с АМК ПП, рожденных от матерей с ПЭ, встречается в шесть раз чаще, чем у девочек с АМК ПП, рожденных в результате физиологически протекающих беременностей. При этом у здоровых девушек без АМК ПП в анамнезе и на момент обследования гетерозиготная мутация С677Т гена MTHFR выявлена лишь в одном наблюдении. Мутация С677Т гена MTHFR отсутствовала у матерей здоровых девушек и встречалась в 55% у матерей девушек с маточным кровотечением. Учитывая полученные данные, можно предположить, что наличие мутации С677Т гена MTHFR является потенциальным генетическим фактором, предрасполагающим к развитию маточного кровотечения [33].

### Эндокринная система

Преэклампсия значительно увеличивает риск эндокринных заболеваний у потомства, в том числе ожирения. Показано, что частота госпитализаций по поводу эндокринной патологии и ожирения у детей, рожденных от матерей с ПЭ, выше по сравнению с детьми контрольной группы: 0,7 против 0,4%;  $p < 0,001$  и 0,2 против 0,4%;  $p < 0,001$  соответственно. Это демонстрирует линейную корреляцию с тяжестью ПЭ (0,7% при легкой ПЭ против 1,4% при тяжелой ПЭ;  $p = 0,002$ ) [34].

На высокую распространенность ожирения у детей, рожденных от матерей с ПЭ, также указано в метаанализе G. Keller и соавт. (2003) (относительный риск 1,45; 95%-ный доверительный интервал 1,19–1,78). Исследователи отметили связь с более высоким средним систолическим и диастолическим АД в пубертатном периоде. В метаанализе подчеркивается, что ПЭ может быть связана с развитием центрального ожирения, гипертонии и сахарного диабета 2-го типа у потомства в более позднем возрасте [35].

D. Henley и соавт. (2016) продемонстрировали снижение концентрации общего и свободного кортизола у матерей с ПЭ [36]. Исследователи изучили влияние ПЭ на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) у детей-подростков. В результате были выявлены случаи гиперкортицизма, что скорее всего вызвано адаптивной активацией ГГНС плода к пониженному уровню материнского кортизола. Уровни общего кортизола плазмы, свободного кортизола, адренкортикотропного гормона



и систолического АД были выше у детей при беременности, протекавшей с ПЭ, по сравнению с детьми контрольной группы. В долгосрочной перспективе подобная активация надпочечников может быть связана с развитием гипертензии, метаболической дисфункцией и нервно-психическими заболеваниями у детей.

Таким образом, можно предположить, что пренатальное воздействие ПЭ способно вызывать изменения в эндокринной системе потомства, влияя на распространенность ожирения и активность надпочечников.

### Заключение

Аntenатальный период развития в значительной степени определяет адаптивные и репродуктивные возможности потомства в последующие периоды жизни. Осложненное течение внутриутробного развития служит неблагоприятным

преморбидным фоном для формирования нарушений здоровья в целом и репродуктивной системы в частности. Девушки-подростки, рожденные от матерей с ПЭ, имеют ряд особенностей в течении пубертатного периода, что в дальнейшем может приводить к снижению их репродуктивного потенциала. В связи с этим необходимы диспансерное наблюдение с применением скрининговых методов для выявления групп риска, четкая стандартизация диагностики и лечения гинекологических заболеваний детского и подросткового возраста, прегравидарной подготовки и профилактики гипертензивных расстройств у потомства. Тем не менее следует отметить, что научные данные об особенностях пубертатного развития девушек-подростков, рожденных от матерей с ПЭ, ограничены.

*Авторы заявляют об отсутствии финансирования и конфликта интересов.*

### Литература

1. Малышкина А.И., Батрак Н.В., Фомина М.М. и др. Репродуктивное здоровье девочек-подростков, рожденных недоношенными: новые возможности прогнозирования. Гинекология. 2022; 24 (3): 193–197.
2. Десятилетие детства. Совершенствование государственной политики в сфере защиты детства. Материалы парламентских слушаний. М., 2018.
3. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet. Gynecol. 2020; 135 (6): e237–e260.
4. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2021.
5. Kuehn V.M. Rising prepregnancy hypertension, preeclampsia disparities raise alarm. Circulation. 2021; 143 (7): 753–754.
6. Sutton E.F., Gemmel M., Powers R.W. Nitric oxide signaling in pregnancy and preeclampsia. Nitric Oxide. 2020; 95: 55–62.
7. Bartsch E., Medcalf K.E., Park A.L., Ray J.G.; High Risk of Preeclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. BMJ. 2016; 353: i1753.
8. Zhang J.J., Ma X.X., Hao L., et al. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2015; 10 (11): 1964–1978.
9. Williams P.J., Broughton Pipkin F. The genetics of preeclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2011; 25 (4): 405–417.
10. Henderson J.T., Whitlock E.P., O'Connor E., et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann. Intern. Med. 2014; 160 (10): 695–703.
11. Medeiros L., Peraçoli J., Bannwart-Castro C., et al. Monocytes from pregnant women with pre-eclampsia are polarized to a M1 phenotype. Am. J. Reprod. Immunol. 2014; 72 (1): 5–13.
12. Роголева Т.Е., Белокриницкая И.Н. Значение системной воспалительной реакции в формировании перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных от матерей с гестозами. Дальневосточный медицинский журнал. 2008; 2: 67–69.
13. Mizutani S., Mizutani E. New insights into the role of sex steroid hormones in pregnancy: possible therapeutic approach by sex steroid hormones for the treatment of both preeclampsia and preterm labor. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2015; 123 (3): 159–164.
14. Powe C.E., Ecker J., Rana S. Preeclampsia and the risk of large-for-gestational-age. Am. J. Obstet. Gynecol. 2011; 204 (5): 425e1–425e5.
15. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Плеханова Е.Р. и др. Современные проблемы преждевременных родов. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010; 10 (3): 52–59.
16. Елгина С.И., Никулина Е.Н. «Перинатальный след» в репродуктивной системе у девушек-подростков, рожденных недоношенными. Мать и дитя в Кузбассе. 2018; 2: 26–31.

17. Елгина С.И. Репродуктивная система новорожденных девочек. Успехи современного естествознания. 2005; 9: 84–86.
18. Яковцова А.Ф., Губина-Вакулик Г.И., Кихтенко Е.В. и др. Влияние ОПГ – гестоза матери на полиплоидность ядер клеток гипофиза. Медицина сегодня и завтра. 2006; 2: 8–10.
19. Alsnes I.V., Janszky I., Åsvold B.O., et al. Maternal preeclampsia and androgens in the offspring around puberty: a follow-up study. PloS One, 2016; 11 (12), e0167714.
20. Ogland B., Nilsen S.T., Forman M.R., Vatten L.J. Pubertal development in daughters of women with pre-eclampsia. Arch. Dis. Child. 2011; 96 (8): 740–743.
21. Idkowiak J., Lavery G.G., Dhir V., et al. Premature adrenarche: Novel lessons from early onset androgen excess. Eur. J. Endocrinol. 2011; 165 (2): 189–207.
22. Lunddorf L.L.H., Brix N., Ernst A., et al. Hypertensive disorders in pregnancy and timing of pubertal development in daughters and sons. Hum. Reprod. 2020, 35 (9): 2124–2133.
23. Vatten L., Romundstad P.R., Holmen T.L., et al. Intrauterine exposure to preeclampsia and adolescent blood pressure, body size, and age at menarche in female offspring. Obstet. Gynecol. 2003; 101 (3): 529–533.
24. D'Aloisio A.A., Deroo L.A., Baird D.D., et al. Prenatal and infant exposures and age at menarche. Epidemiology. 2013; 24 (2): 277–284.
25. Ros H.S., Lichtenstein P., Ekblom A., Cnattingius S. Tall or short? Twenty years after preeclampsia exposure in utero: comparisons of final height, body mass index, waist-to-hip ratio, and age at menarche among women, exposed and unexposed to preeclampsia during fetal life. Pediatr. Res. 2001; 49 (6): 763–769.
26. Уварова Е.В. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья современных девочек России. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2006; 4: 10–16.
27. Аменорея и олигоменорея. Клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2021.
28. Елесина И.Г. Особенности нейроэндокринной регуляции менструальной функции у девушек-подростков с олигоменореей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2017.
29. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. М.: Медицинское информационное агентство, 2009.
30. Charania, J.S., Salaskar V.V. Disorder of sexual development in menstrual dysfunction. J. Obstet. Gynaecol. India. 2014; 63 (3): 190–193.
31. Чеботарева Ю.Ю., Петров Ю.А. Роль стрессорных факторов в генезе олигоменореи у несовершеннолетних. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021; 17 (4): 89–98.
32. Сибирская Е.В. Маточное кровотечение пубертатного периода: медико-генетические аспекты клиники, диагностики, лечения и профилактики: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
33. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Логинова О.Н. и др. Генетические аспекты маточных кровотечений пубертатного периода. Проблемы репродукции. 2016; 22 (5): 86–92.
34. Davidesko S., Nahum Sacks K., Friger M., et al. Prenatal exposure to preeclampsia as a risk factor for long-term endocrine morbidity of the offspring. Hypertens. Pregnancy. 2021; 40 (1): 21–28.
35. Keller G., Zimmer G., Mall G., et al. Nephron number in patients with primary hypertension. 2003; 348.
36. Henley D., Brown S., Pennell C., et al. Evidence for central hypercortisolism and elevated blood pressure in adolescent offspring of mothers with pre-eclampsia. Clin. Endocrinol. 2016; 85 (40): 583–589.

### Reproductive Health of Adolescent Girls Born to Mothers with Preeclampsia

T.S. Panasenko<sup>1</sup>, Ye.V. Sibirskaia, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>, A.A. Romashova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>2</sup> Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>3</sup> Russian University of Medicine

<sup>4</sup> National Medical Research Center for Children's Health

Contact person: Tatiana S. Panasenko, t012025@mail.ru

*This review presents data on the course of puberty in adolescent girls born to mothers with preeclampsia. The scientific literature devoted to their sexual development, hormonal status, features of menstrual function and reproductive system disorders was analyzed. The literature indicates that there are differences in the course of puberty in this patient group, which may lead to future loss of fertility and necessitate the development of a series of therapeutic and preventive measures.*

**Keywords:** preeclampsia, reproductive health, reproductive system, adolescent girls, puberty, menstrual function, hypertensive disorders of pregnancy, offspring

# Эмболизация маточных артерий: методика, сравнение, результаты

С.Ф. Торубаров, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1,2,3</sup>,  
К.А. Боровская<sup>1</sup>, А.В. Шмельков<sup>4</sup>

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Торубаров С.Ф., Сибирская Е.В., Боровская К.А., Шмельков А.В. Эмболизация маточных артерий: методика, сравнение, результаты. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (35): 45–51.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-35-45-51

<sup>1</sup> Долгопрудненская центральная городская больница

<sup>2</sup> Российский университет медицины

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

<sup>4</sup> Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова

*Мировая история применения эмболизации маточных артерий как одного из методов лечения миомы матки и аденомиоза насчитывает почти два десятилетия. В России начали активно использовать методику в 1998 г. В статье представлены тактика отбора пациенток для проведения указанного лечения, требования к технике выполнения процедуры, алгоритм ведения пациенток в раннем послеоперационном периоде и дальнейшего наблюдения. Рассмотрены вопросы репродуктивного здоровья женщин, перенесших эмболизацию маточных артерий, лечения аденомиоза с помощью данной методики. Проанализированы результаты лечения симптоматической миомы матки эндоваскулярным и хирургическим способами.*

**Ключевые слова:** эмболизация маточных артерий, миома матки, аденомиоз, фертильность, гистерэктомия, миомэктомия

## Введение

В настоящее время стратегия лечения миомы матки включает в себя малоинвазивные методы, в том числе эмболизацию маточных артерий (ЭМА). В мире ежегодно выполняется свыше 25 000 процедур ЭМА [1]. Несмотря на то что количество проводимых гистерэктомий и миомэктомий как классических хирургических методов лечения миомы матки несравненно больше, накопленный опыт и данные литературы свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности ЭМА. В клинических рекомендациях Минздрава России по лечению миомы матки (2020) этот способ рассматривается как альтернатива хирургическому лечению для пациенток, желающих сохранить матку.

## Методология отбора пациенток

От правильного выбора категории пациенток, которым подходит метод ЭМА, зависит успех последующей операции. Идеальными кандидатками считаются женщины с симптоматической миомой матки, желающие сохранить матку и/или избежать хирургического вмешательства, а также те, кому оно противопоказано, в том числе со стороны анестезиологического пособия. К симптомам лейомиомы матки относятся длительные менструации, межменструальные кровотечения, дисменорея, увеличение живота, хроническая тазовая боль, боль во время полового акта, жалобы, связанные с давлением на окружающие органы (труд-

ности с опорожнением кишечника, учащенное или затрудненное мочеиспускание). Аденомиоз также поддается лечению путем ЭМА, что расширяет показания к ее применению.

Не стоит забывать об абсолютных противопоказаниях к выполнению ЭМА. Речь идет о беременности, активном инфекционном процессе, злокачественном новообразовании женской половой системы, в том числе подозрении на него. Исключение составляют случаи, когда использование метода оправдано экстренными показаниями, например активным кровотечением при раке шейки матки, не поддающимся консервативной терапии. ЭМА применяется также при паллиативном лечении или в качестве дополнения к предстоящему хирургическому лечению. Относительные противопоказания: аллергические реакции на контрастное вещество, нарушение свертываемости крови, нереализованная детородная функция (планирование беременности в будущем), почечная недостаточность.

Перед процедурой выполняется стандартное общеклиническое обследование, включающее в себя скрининг на рак шейки матки и биопсию эндометрия на фоне аномальных маточных кровотечений. Считается, что для оценки показаний достаточно ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза (ОМТ). Тем не менее решающая роль отводится магнитно-резонансной томографии (МРТ) ОМТ с контрастированием [2]. МРТ ОМТ – метод выбора для визуализации и оценки ана-

томии матки, исключения других причин аномальных маточных кровотечений и хронической тазовой боли. По данным М. Nakhaei и соавт., результаты биопсии эндометрия и МРТ ОМТ меняют тактику лечения у 5% пациенток и заставляют отказаться от ЭМА в пользу радикального хирургического лечения [3].

МРТ ОМТ с контрастированием предоставляет информацию о типе кровотока в миоматозном узле, наличии коллатералей от яичниковой артерии, потенциальном злокачественном новообразовании, позволяет сопоставить расположение миомы с симптомами, оценить эффективность процедуры, определяемую местоположением/типом миоматозного узла. Подобная информация помогает врачу и пациентке принять обоснованное решение в отношении тактики лечения. Расположение лейомиомы относительно матки является ключевым фактором, особенно применительно к подслизистым и субсерозным лейомиомам на ножке [4]. Субмукозные миомы следует оценивать при визуализации на предмет возможности внутриматочной миграции и последующего «рождения».

В исследовании S.K. Verma и соавт. показано, что подслизистые миомы с большим отношением длины границы эндометрия к наибольшему размеру миомы с высокой долей вероятности становятся полностью или частично внутриматочными [5].

Е.А. Ласаю и соавт. обнаружили, что субсерозная миома матки на ножке с меньшей долей вероятности будет демонстрировать полный некроз после ЭМА [6]. При прогнозировании результатов ЭМА необходимо принимать во внимание характер перфузии узлов и индекс резистентности. При выраженном кровотоке миоматозного узла ожидаемый эффект от ЭМА больше [7]. К ожидаемым результатам после ЭМА относят уменьшение размеров миоматозных узлов на 50–60%, размеров матки – на 40–50%, снижение выраженности симптомов, связанных со сдавлением окружающих органов, на 92%, прекращение аномальных маточных кровотечений в 90% случаев [8].

### **Технические особенности и послеоперационное ведение**

Целью ЭМА является уменьшение размеров лейомиомы матки и выраженности связанных с ней симптомов за счет введения эмболизирующих агентов в маточные артерии после их селективной катетеризации. В медицинских учреждениях методы могут незначительно отличаться, однако принцип выполнения процедуры один и тот же.

Рекомендуется использовать односторонний доступ к лучевой артерии, так как это улучшает переносимость процедуры пациенткой [9]. В заключение процедуры желательно выполнять аортографию. Если отмечается приток крови к миоме из яичниковой артерии, необходимо также провести эмболизацию коллатералей яичниковой артерии [10]. Коллатеральный кровоток миоматозного узла негативно отражается на результатах процедуры ЭМА [11].

Для уменьшения постоперационной боли интраартериально вводят раствор лидокаина. М. Noel-Lamy

и соавт. отмечали значительное уменьшение боли через четыре часа у пациенток, прошедших процедуру ЭМА, по сравнению с теми, кому данная профилактика не проводилась. Авторы также подтвердили, что внутриаартериальное введение лидокаина перед эмболизацией ассоциируется с более высокой частотой неполного некроза, скорее всего из-за вазоспазма. Постэмболизирующее внутриаартериальное введение лидокаина целесообразно для уменьшения постпроцедурной боли и рекомендовано к рассмотрению эндоваскулярными хирургами [12].

Еще одним местным методом с доказанной безопасностью и эффективностью является блокада верхнего подчревного нерва (SHNB) [13]. Вероятной причиной боли сразу после процедуры может быть ишемия, обусловленная процессом эмболизации. Эта боль отличается от боли при постэмболизационном синдроме, при котором отмечаются боль, лихорадка и слабость, вызванные воспалительной реакцией на эмболизацию и продолжающиеся до 72 часов. Метод SHNB направлен на уменьшение ишемической боли после ЭМА. В проспективном рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании сравнивали SHNB и плацебо. Установлено, что SHNB приводит к снижению частоты применения опиоидной анальгезии и противорвотных средств сразу по окончании процедуры [14].

Не рекомендуется амбулаторное наблюдение пациенток в первые сутки после процедуры. Предполагается наблюдение в условиях круглосуточного стационара для контроля после операции и адекватного купирования болевого синдрома [15]. На этапе амбулаторного лечения допустимо самостоятельное использование нестероидных противовоспалительных препаратов в терапевтических дозах. Кроме того, пациенток необходимо консультировать о потенциальном возникновении кровотечения из влагалища и постэмболизационного синдрома, в том числе субфебрилитета, миалгии, тазовой боли, общей слабости [16].

И.И. Гришин предложил алгоритм оценки степени тяжести постэмболизационного синдрома, а также лечебные мероприятия, направленные на его купирование, в частности противовоспалительную терапию, анальгезию, инфузионную и симптоматическую терапию [17]. В отсутствие осложнений и дополнительных жалоб пациентки первую оценку эффективности ЭМА рекомендуется проводить не ранее чем через шесть месяцев. Клиническое обследование, включающее УЗИ ОМТ и МРТ ОМТ с контрастированием, выполняется для того, чтобы проанализировать степень уменьшения размеров матки и миомы на фоне некроза последней, а также зарегистрировать полную деваскуляризацию миомы.

Через 12 месяцев пациенток приглашают на повторный визит для оценки купирования симптомов, послуживших поводом для обращения за медицинской помощью, а также для контроля удовлетворенности результатом [16].

### **Результаты**

Первые публикации о выполнении ЭМА с благоприятным исходом при миоме матки появились в 1995 г. [18]. Сначала исследования оценки профиля безопасности



и эффективности ЭМА проводились на небольших выборках. Впоследствии исследования стали многочисленными многоцентровыми.

Фонд Общества интервенционной радиологии (SIR) в 1999 г. разработал Реестр фиброзных заболеваний для регистрации данных о результатах ЭМА (FIBROID Registry) [19]. Исследование включало 2112 пациенток. Создан опросник для самостоятельного заполнения «Симптомы миомы матки и качество жизни» (UFS-QOL) – от 0 до 100 баллов [20]. Высокий балл при оценке симптомов указывает на более серьезную степень тяжести, при оценке качества жизни – на хорошее качество. Анализ симптомов продемонстрировал статистически значимое улучшение на протяжении всего периода наблюдения – от шести месяцев до трех лет по сравнению с исходным уровнем: 19,87 и 16,54 балла соответственно [21]. Показатели качества жизни также показали статистически значимое улучшение и аналогичные интервалы: 85,04 балла через шесть месяцев и 89,55 балла через три года. Регистр FIBROID также включал данные о хирургическом лечении после ЭМА у пациенток, перенесших миомэктомию (2,82%), гистерэктомию (9,79%), повторную ЭМА (1,83%). При трехлетнем наблюдении у 365 (28,6%) из 1278 пациенток имела место аменорея (исключение – перенесшие гистерэктомию): 78,9% были старше 45 лет, 15,6% – в возрасте 40–45 лет, 5,5% – моложе 40 лет. Однако установить причинно-следственную связь между ЭМА и началом аменореи не удалось. В целом эти результаты соответствуют данным, полученным в ряде исследований меньшего масштаба, и подтверждают безопасность и эффективность ЭМА, выполненной в целях лечения лейомиомы матки.

Долгосрочные результаты можно найти в реестре «Сравнение вариантов лечения: результаты, ориентированные на пациента при миоме матки» (COM-PAREUF), многоцентровой учетной базе (США), содержащей данные об эффективности различных вариантов лечения. К ним относятся все варианты гистерэктомии и миомэктомии, радиочастотная абляция миомы, ЭМА и внутриматочная спираль, высвобождающая синтетический аналог прогестерона. Участницами исследования стали более 3000 пациенток. Цель их дальнейшего наблюдения – выяснить, как различные процедуры сравниваются в аспекте длительного облегчения симптомов, улучшения качества жизни и конкретных результатов [22].

В ряде более ранних исследований продемонстрированы безопасность и эффективность ЭМА при миоме матки. Публикации последнего десятилетия посвящены сравнительным исследованиям ЭМА и хирургического лечения – гистерэктомии и миомэктомии. Крупное многоцентровое ретроспективное когортное исследование NOPEFUL считается одним из первых, в которых сравнивали долгосрочные результаты после ЭМА (n = 649, период наблюдения – 4,6 года) и после гистерэктомии (n = 459, период наблюдения – 8,6 года) при лейомиоме матки [23]. Статистически значимо большее число женщин после гистерэктомии сообщили об облегчении симптомов миомы (89 против 80%) и улучшении самочувствия (81 против 74%). Между тем только 70% перенесших операцию

порекомендовали бы лечение подруге (86% в группе ЭМА). В когорте ЭМА 18,3% женщин в итоге получили дальнейшее лечение миомы матки, включая последующую гистерэктомию (11,2%). Исследователи пришли к выводу, что оба варианта безопасны, хотя осложнения после ЭМА встречаются реже, чем после гистерэктомии (17,5 и 26,1% соответственно). Аналогичные данные получены в более ранних исследованиях.

В исследовании REST пациентки были рандомизированы на группы ЭМА (n = 106) и хирургического вмешательства (гистерэктомию – 43 пациентки, миомэктомию – 8 больных). [24]. В группе ЭМА медиана пребывания в больнице была короче (один день против пяти) и пациентки быстрее возвращались на работу. Тем не менее оценка снижения выраженности симптомов была хуже, чем в хирургической группе, при наблюдении через год. Частота пятилетних вмешательств по поводу неудачного лечения или осложнений составила 32% в группе ЭМА и 5% в группе хирургического вмешательства. Первоначальная экономическая выгода ЭМА по сравнению с хирургическим вмешательством была существенно уменьшена из-за затрат на последующие вмешательства. Таким образом, через пять лет лечение оказалось недостаточно выигрышным с точки зрения экономической выгоды. Частота нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах (ЭМА – 19%, хирургическое вмешательство – 25%).

В рандомизированном контролируемом исследовании ЕММУ оценивали результаты через десять лет после вмешательства с ЭМА или гистерэктомией с одним из самых длительных периодов наблюдения, описанных в литературе [25]. Из 156 первоначально рандомизированных пациенток 84% указали на одинаковый уровень удовлетворенности (ЭМА – 78%, гистерэктомия – 87%). Тем не менее в группе ЭМА отмечался значительный риск (35%) последующей гистерэктомии. Эти результаты согласуются с данными Кокрейновского обзора (2014) [26], включавшего данные семи рандомизированных клинических исследований с участием 793 женщин. Авторы, сравнив ЭМА с хирургическими видами лечения – гистерэктомией и миомэктомией, пришли к выводу, что с учетом ограниченных доказательств различий в степени удовлетворенности между группами в течение пятилетнего периода не было. Однако ЭМА ассоциировалась с более высоким уровнем незначительных осложнений и более высоким риском повторной операции: 15–32% пациенткам может потребоваться хирургическое вмешательство в течение двух лет после процедуры [26].

### Частные случаи

**Эмболизация маточных артерий у женщин в постменопаузе**  
Считается, что миома матки гормонально чувствительна и обычно регрессирует после наступления менопаузы. Тем не менее у части женщин в постменопаузе по-прежнему наблюдаются симптомы, связанные с миомой матки. Доказано, что у женщин с миомой в постменопаузе ЭМА безопасна, эффективна и приводит к уменьшению симптомов на 88,8–92%. Кровотечения, связанные с миомой, также могут возникать в пост-

менопаузе. Однако в этом случае перед ЭМА следует рассмотреть возможность проведения оперативной оценки состояния эндометрия с помощью биопсии эндометрия или гистологического исследования соскобов из полости матки. У тщательно отобранных женщин в постменопаузе с симптоматической миомой матки ЭМА является достойным вариантом лечения [27].

**Эмболизация маточных артерий при крупных миомах**  
Ранее ЭМА не рекомендовалась пациенткам с размером миомы более 10 см, особенно расположенной в подслизистой области, и размером матки более 24 недель [28]. Известно несколько случаев, когда у пациенток с миомой большого размера и подслизистым расположением узлов после ЭМА регистрировались развитие инфекции, повреждение матки – образование фистул в миоматозном узле, сепсис, вплоть до летального исхода [25]. Однако в последние годы несколько отчетов продемонстрировали безопасность и эффективность ЭМА при миоме размером более 10 см [29].

**Применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона перед эмболизацией маточных артерий**  
Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) могут использоваться для краткосрочного предоперационного лечения миомы матки. Уменьшение объема миомы (30–50%) и улучшение симптомов обычно наблюдаются после терапии агонистами ГнРГ в течение 3–6 месяцев. Иногда лечение агонистами ГнРГ вызывает уменьшение сосудистой сети матки, что ставит под угрозу эффективность ЭМА [30]. В предыдущих отчетах описывалась отсрочка ЭМА как минимум на три месяца для восстановления калибра маточных артерий. В исследовании 2005 г. пациенткам с большими миомами (более 10 см) назначали терапию агонистами ГнРГ и выполняли ЭМА, как только диаметр миомы уменьшился до 8 см. Исследователи установили, что лечение пациенток с крупными миомами агонистами ГнРГ перед ЭМА безопасно и не ставит под угрозу процедуру ЭМА [31]. Однако необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

**Эмболизация маточных артерий при субсерозной локализации миомы на ножке**  
Ранее при субсерозной миоме на ножке, особенно с диаметром прикрепления менее 50% диаметра миомы, проведение ЭМА считалось опасным. Это было связано с потенциальным риском некроза ножки узла с дальнейшей отшнуровкой последнего и необходимостью оперативного вмешательства. A.J. Smeets и соавт. продемонстрировали, что ЭМА безопасна и эффективна при лечении пациенток с субсерозной миомой на ножке и диаметром ножки 1,6–5,2 см. В исследовании не зарегистрировано каких-либо осложнений, связанных с миомой на ножке, при отдаленном наблюдении в течение 33 месяцев. Фактическая васкуляризация ножки миомы оставалась неизменной и не подвергалась влиянию ЭМА у всех пациенток, прошедших постпроцедурную МРТ [4]. Согласно данным, субсерозная миома на ножке не является противопоказанием к выполнению ЭМА. Тем

не менее E.A. Lacaño и соавт. [6] показали, что независимо от используемого эмболизационного материала субсерозные миомы на ножке с меньшей долей вероятности подвергаются инфаркту, чем те, которые имеют интерстициальное расположение. Таким образом, хотя эмболизация миомы на ножке безопасна, вероятность успешного лечения может быть ниже, чем при лечении миом других локализаций.

**Эмболизация маточных артерий и аденомиоз**  
Аденомиоз – распространенное гинекологическое заболевание, при котором симптомы меноррагии, дисменореи, увеличения матки и бесплодия могут соответствовать таковым при миоме матки. Кроме того, аденомиоз и лейомиома матки способны сосуществовать. В настоящее время единственным радикальным методом лечения аденомиоза считается гистерэктомия. Вместе с тем несколько исследований по оценке применения ЭМА для лечения аденомиоза продемонстрировали многообещающие результаты.

M. Porovich и соавт. выполнили обзор 15 исследований, проведенных в 1999–2010 гг. [32]. Анализ краткосрочных результатов выявил снижение выраженности симптомов у 83,3% пациенток с чистым аденомиозом при медиане 9,4 месяца и 92,9% женщин со смешанным аденомиозом и лейомиомой матки при медиане 10,7 месяца. Объем матки у пациенток с изолированным аденомиозом уменьшился на 23–32%. Долгосрочное снижение выраженности симптомов наблюдалось у 64,9% пациенток с изолированным аденомиозом при медиане наблюдения 40,6 месяца и 82,4% женщин со смешанным аденомиозом и лейомиомой матки при медиане наблюдения 34,2 месяца. Следует отметить, что в анализ не вошли исследования с уровнем доказательности I, а методы у разных авторов различались. В исследованиях, включенных в обзор и содержащих данные о частоте осложнений, 37 (12,8%) из 280 пациенток в дальнейшем подверглись гистерэктомии, причем большинство операций выполнено через 12 месяцев после процедуры. Аменорея возникла у 13 (20,9%) из 62 пациенток через шесть месяцев после процедуры. Все пациентки были старше 45 лет. Несколько небольших, в основном ретроспективных, исследований содержат аналогичные результаты [33–34]. Имеющихся на данный момент работ недостаточно для того, чтобы признать ЭМА основным методом лечения аденомиоза. Исходя из результатов исследований, можно предположить, что ЭМА целесообразно проводить пациенткам, нуждающимся в лечении симптоматического аденомиоза, особенно в сочетании с миомой матки.

**Репродуктивная функция и эмболизация маточных артерий**  
*Овариальный резерв.* Сохранение овариального резерва имеет первостепенное значение для женщин, желающих отложить деторождение и сохранить фертильность. Кроме того, с функционированием яичников напрямую связаны качество жизни женщин, сексуальная функция и долгосрочные последствия для здоровья (сердечно-сосудистые заболевания, риск остеопороза и т.д.). Большинство исследований, посвященных функции яичников после ЭМА, сфокусированы на ближайших



последствиях, таких как аменорея, маркеры фолликулоформирующего гормона (ФСГ) и антимюллерова гормона (АМГ). Эти исследования не документируют отдаленные последствия менопаузы, включая вазомоторные симптомы, состояние сердечно-сосудистой системы, заболеваемость раком и летальность.

Кровоснабжение яичников обеспечивается множеством анастомозов между яичниковой и маточной артериями. При выраженности анастомозов, питающих миоматозный узел, в случае выполнения ЭМА возрастает риск ятрогенного поражения яичников и снижения овариального резерва. Врачами Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского разработан метод разделяющей окклюзии маточной артерии для снижения риска ишемических повреждений яичника [35].

Согласно данным исследований, частота возникновения аменореи после ЭМА варьируется от 6 до 14% [36, 37].

В многочисленных исследованиях изучали частоту возникновения субклинической недостаточности яичников с использованием АМГ и ФСГ [38]. Вероятно, это в значительной степени зависит от возраста и обратимо в более молодых популяциях [39].

В ретроспективном обзоре оценивали уровень АМГ у 32 женщин в менопаузе. Его значительное снижение по сравнению с исходным уровнем отмечалось через три месяца после ЭМА. Между тем у пациенток младше 40 лет уровень АМГ значительно увеличился через 3–12 месяцев, тогда как у пациенток старше 40 лет значительной разницы в уровне АМГ за указанный период не зафиксировано [40]. Кроме того, данные нескольких рандомизированных контролируемых исследований позволяют предположить, что хирургическое лечение приводит к сопоставимым изменениям яичников [41, 42].

W.J. Hehenkamp и соавт. при сравнении ЭМА и гистерэктомии не обнаружили различий в значениях ФСГ после лечения между двумя группами. Возраст пациенток старше 45 лет ассоциировался с более низкими значениями ФСГ для данной возрастной группы в популяции в среднем, а не с перенесенным лечением в объеме ЭМА или гистерэктомии [40]. Кроме того, когда в десятилетнем последующем исследовании этой когорты оценивали выраженность симптомов менопаузы, никакой разницы между группами гистерэктомии и ЭМА не наблюдалось [25]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что ЭМА может поставить под угрозу функцию яичников, однако влияние менее заметно в более молодых группах и может быть сопоставимо с последствиями хирургического вмешательства.

**ЭМА и фертильность.** Репродуктивные исходы после ЭМА описаны в нескольких исследованиях, преимущественно в ретроспективных обзорах. Сегодня ЭМА считается распространенной операцией. Ранее исследования по оценке ЭМА проводились на небольших выборках больных.

J. Goldberg и соавт., изучив 53 беременности после ЭМА и 139 беременностей после лапароскопической миомэктомии, пришли к выводу, что ЭМА связана с более высокими показателями преждевременных родов и неправильного предлежания [42, 43].

Систематический обзор (2018) показал, что частота наступления беременности после ЭМА ниже, а частота выкидышей выше, чем в группе пациенток, перенесших миомэктомию [44].

M. Mara и соавт. изучили выборку женщин, желавших зачать ребенка после миомэктомии или ЭМА, и обнаружили, что у женщин в группе ЭМА частота наступления беременности значительно ниже (50 против 78%) [45]. Однако результаты ограничены небольшим размером выборки.

Предполагается, что бесплодие после ЭМА обусловлено рядом факторов: ишемией, поражающей миометрий, сопутствующим ей повреждением эндометрия, влияющим на имплантацию, а также сокращение овариального резерва из-за снижения кровоснабжения яичников. Поскольку ЭМА на 100% не исключает наступление беременности, важно обсуждать потенциальные неблагоприятные исходы беременности (повышенный риск выкидыша) с женщинами, планирующими беременность после ЭМА, и с теми, кто не планирует ее. Последним потребуются использование контрацепции. Исследователи анализировали, как ЭМА способна изменить профиль риска беременностей, осложненных миомой. Было выявлено 227 завершившихся беременностей после ЭМА. Частота невынашивания беременности в группе ЭМА была выше, чем в контрольной группе, пациентки которой имели схожие по расположению и размерам миоматозные узлы (35,2 против 16,5%) [46]. Предполагается, что нарушение перфузии эндометрия влечет за собой риск аномальной плацентации после ЭМА.

В исследовании Ю.Э. Доброхотовой и соавт. зафиксировано нарушение расположения плаценты, которое сохранялось во втором триместре у 29,1% пациенток [47]. В наблюдательном исследовании отмечалось три случая аномальной плацентации среди 21 беременной, перенесшей ЭМА (все нерожавшие, без предшествующей миомэктомии) [48]. Однако на тип плацентации могли влиять сторонние факторы.

В конечном счете успешная беременность после ЭМА возможна, но пациенток следует информировать о неблагоприятных последствиях, особенно о повышенном риске выкидыша.

Пациенткам с симптоматической миомой матки, желающим в будущем забеременеть, рекомендовано хирургическое лечение.

## Выводы

В имеющихся на данный момент публикациях подчеркиваются безопасность и эффективность ЭМА. Процедура рассматривается как инструмент лечения симптоматических лейомиом и аденомиоза. Большинство пациенток достигают облегчения симптомов, а также выражают удовлетворенность качеством жизни после операции. Тем не менее женщинам необходимо консультировать относительно потенциального влияния ЭМА на фертильность. Не исключено, что некоторым из них в будущем потребуются хирургическое лечение. В тщательно отобранной группе пациенток, которые хотят избежать хирургического лечения и связанных с ним рисков, ЭМА считается безопасным и эффективным методом лечения. ❁

## Литература

1. Goodwin S.C., Spies J.B., Worthington-Kirsch R., et al. Fibroid Registry for Outcomes Data (FIBROID) Registry Steering Committee and Core Site Investigators. Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: long-term outcomes from the FIBROID registry. *Obstet. Gynecol.* 2008; 111 (1): 22–33.
2. Spielmann A.L., Keogh C., Forster B.B., et al. Comparison of MRI and sonography in the preliminary evaluation for fibroid embolization. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2006; 187 (6): 1499–1504.
3. Nakhaei M., Faintuch S., Brook O.R. Impact of evaluation in interventional radiology clinic prior to uterine artery embolization: changes in management. *Abdom. Radiol. (NY)*. 2020; 45 (3): 878–884.
4. Smeets A.J., Nijenhuis R.J., Boekkooi P.F., et al. Safety and effectiveness of uterine artery embolization in patients with pedunculated fibroids. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2009; 20 (9): 1172–1175.
5. Verma S.K., Bergin D., Gonsalves C.F., et al. Submucosal fibroids becoming endocavitary following uterine artery embolization: risk assessment by MRI. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2008; 190 (5): 1220–1226.
6. Lacayo E.A., Richman D.L., Acord M.R., et al. Leiomyoma infarction after uterine artery embolization: influence of embolic Q6 agent and leiomyoma size and location on outcome. *J. Vasc. Interv. Radiol.* Forthcom. 2017; 28 (7): 1003–1010.
7. Гришин И.И. Эмболизация маточных артерий. Новые технологии в оперативной гинекологии и акушерстве: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2015.
8. Dariushnia S.R., Nikolic B., Stokes L.S., Spies J.B. Quality improvement guidelines for uterine artery embolization for symptomatic leiomyomata. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2014; 25 (11): 1737–1747.
9. Posham R., Biederman D.M., Patel R.S., et al. Transradial approach for noncoronary interventions: a single-center review of safety and feasibility in the first 1,500 cases. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2016; 27 (2): 159–166.
10. Silberzweig J.E., Powell D.K., Matsumoto A.H., Spies J.B. Management of uterine fibroids: a focus on uterine-sparing interventional techniques. *Radiology.* 2016; 280 (3): 675–692.
11. Антропова Е.Ю., Коробов В.В., Сафиуллина Л.Р. Оценка влияния анастомозов между маточными и яичниковыми артериями на клинический результат эмболизации маточных артерий на основании изучения маточного и яичникового кровотока. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2010; 6: 22–26.
12. Noel-Lamy M., Tan K.T., Simons M.E., et al. Intraarterial lidocaine for pain control in uterine artery embolization: a prospective, randomized study. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2017; 28 (1): 16–22.
13. Rasuli P., Jolly E.E., Hammond I., et al. Superior hypogastric nerve block for pain control in outpatient uterine artery embolization. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2004; 15 (12): 1423–1429.
14. Yoon J., Toonsi F., Valenti D., et al. Superior Hypogastric Nerve Block (SHGNB) as post uterine artery embolization (UAE) analgesia: a prospective, randomized, doubleblinded study. Paper presented at: annual meeting of the Society of Interventional Radiology. Washington, DC, 2017.
15. Guyer A., Raggio T., Sor M., et al. Safety of uterine artery embolization performed as an outpatient procedure: retrospective analysis of 876 patients across a network of 26 outpatient interventional radiology practices. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2017; 28: S47.
16. Spencer E.B., Stratil P., Mizones H. Clinical and periprocedural pain management for uterine artery embolization. *Semin. Intervent. Radiol.* 2013; 30 (4): 354–363.
17. Гришин И.И. Эмболизация маточных артерий – постэмболизационный синдром. Тактика ведения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2007.
18. Ravina J.H., Herbreteau D., Ciraru-Vigneron N., et al. Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet.* 1995; 346 (8976): 671–667.
19. Myers E.R., Goodwin S., Landow W., et al., FIBROID Investigators. Prospective data collection of a new procedure by a specialty society: the FIBROID registry. *Obstet. Gynecol.* 2005; 106 (1): 44–51.
20. Spies J.B., Coyne K., Guaou Guaou N., et al. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99 (2): 290–300.
21. Spies J.B., Myers E.R., Worthington-Kirsch R., et al. FIBROID Registry Investigators. The FIBROID Registry: symptom and quality-of-life status 1 year after therapy. *Obstet. Gynecol.* 2005; 106 (6): 1309–1318.
22. Stewart E.A., Lytle B.L., Thomas L., et al. The comparing options for management: patient-centered results for uterine fibroids (COMPARE-UF) registry – rationale and design. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 219 (1): 95–101.
23. Hirst A., Dutton S., Wu O., et al. A multicentre retrospective cohort study comparing the efficacy, safety and cost-effectiveness of hysterectomy and uterine artery embolisation for the treatment of symptomatic uterine fibroids. The HOPEFUL study. *Health Technol. Assess.* 2008; 12 (5): 1–248, iii.
24. Moss J.G., Cooper K.G., Khaund A., et al. Randomised comparison of uterine artery embolisation (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): 5-year results. *BJOG.* 2011; 118 (8): 936–944.
25. De Bruijn A.M., Ankum W.M., Reekers J.A., et al. Uterine artery embolization vs. hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 10-year outcomes from the randomized EMMY trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 215 (6): 745.e1–745.e12.
26. Gupta J.K., Sinha A., Lumsden M.A., Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 12: CD005073.
27. Lee S.J., Kim M.D., Kim G.M., et al. Uterine artery embolization for symptomatic fibroids in postmenopausal women. *Clin. Imaging.* 2016; 40 (01): 106–109.

28. Katsumori T., Nakajima K., Mihara T. Is a large fibroid a high-risk factor for uterine artery embolization? *AJR Am. J. Roentgenol.* 2003; 181 (5): 1309–1314.
29. Bérczi V., Valcseva É., Kozics D., et al. Safety and effectiveness of UFE in fibroids larger than 10 cm. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2015; 38 (5): 1152–1156.
30. Volkers N.A., Hehenkamp W.J., Birnie E., et al. Uterine artery embolization in the treatment of symptomatic uterine fibroid tumors (EMMY trial): periprocedural results and complications. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2006; 17 (3): 471–480.
31. Kim M.D., Lee M., Lee M.S., et al. Uterine artery embolization of large fibroids: comparative study of procedure with and without pre-treatment gonadotropin-releasing hormone agonists. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2012; 199 (2): 441–446.
32. Popovic M., Puchner S., Berzaczy D., et al. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: a review. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2011; 22 (7): 901–909.
33. Kim M.D., Kim Y.M., Kim H.C., et al. Uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis: a new technical development of the 1-2-3 protocol and predictive factors of MR imaging affecting outcomes. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2011; 22 (4): 497–502.
34. Liang E., Brown B., Kirsop R., et al. Efficacy of uterine artery embolization for treatment of symptomatic fibroids and adenomyosis: interim report on an Australian experience. *Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol.* 2012; 52 (2): 106–112.
35. Коков Л.С., Дамиров М.М., Олейникова О.Н. и др. Профилактика ишемического повреждения яичников с учетом особенностей кровоснабжения матки при эндоваскулярном лечении лейомиомы. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2020; 9 (2): 273–280.
36. Chrisman H.B., Saker M.B., Ryu R.K., et al. The impact of uterine fibroid embolization on resumption of menses and ovarian function. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2000; 11 (6): 699–703.
37. Walker W.J., McDowell S.J. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: a series of 56 completed pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 195 (5): 1266–1271.
38. Kaump G.R., Spies J.B. The impact of uterine artery embolization on ovarian function. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2013; 24 (4): 459–467.
39. Kim C.W., Shim H.S., Jang H., Song Y.G. The effects of uterine artery embolization on ovarian reserve. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 206: 172–176.
40. Hehenkamp W.J., Volkers N.A., Broekmans F.J., et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. *Hum. Reprod.* 2007; 22 (7): 1996–2005.
41. Rashid S., Khaund A., Murray L.S., et al. The effects of uterine artery embolisation and surgical treatment on ovarian function in women with uterine fibroids. *BJOG.* 2010; 117 (8): 985–989.
42. Goldberg J., Pereira L., Berghella V. Pregnancy after uterine artery embolization. *Obstet. Gynecol.* 2002; 100 (5 Pt 1): 869–872.
43. Goldberg J., Pereira L., Berghella V., et al. Pregnancy outcomes after treatment for fibromyomata: uterine artery embolization versus laparoscopic myomectomy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 191 (1): 18–21.
44. Karlsen K., Hrobjartsson A., Korsholm M., et al. Fertility after uterine artery embolization of fibroids: a systematic review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018; 297 (1): 13–25.
45. Mara M., Maskova J., Fucikova Z., et al. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2008; 31 (1): 73–85.
46. Homer H., Saridogan E. Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage. *Fertil. Steril.* 2010; 94 (1): 324–330.
47. Доброхотова Ю.Э., Капранов С.А., Кнышева И.Г. и др. Эмболизация маточных артерий в акушерстве и гинекологии. *PMЖ.* 2014; 1; 42–47.
48. Pron G., Mocarski E., Bennett J., et al. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario multicenter trial. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105 (1): 67–76.

## Embolization of the Uterine Arteries: Technique, Comparison, Results

S.F. Torubarov, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>, K.A. Borovskaya<sup>1</sup>, A.V. Shmelkov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dolgoprudny Central City Hospital

<sup>2</sup> Russian Medical University

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>4</sup> N.I. Pirogov City Clinical Hospital № 1

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

*The world history of uterine artery embolization as one of the methods of treatment of uterine fibroids and adenomyosis dates back almost two decades. The methodology was actively used in Russia in 1998. The article presents the tactics of selecting patients for this treatment, the requirements for the technique of performing the procedure, as well as the algorithm for managing patients in the early postoperative period and further follow-up. In addition, the issues of reproductive health of women who have undergone uterine artery embolization, treatment of adenomyosis using this technique are considered. The results of treatment of symptomatic uterine fibroids by endovascular and surgical methods are analyzed.*

**Keywords:** uterine artery embolization, fibroids, adenomyosis, fertility, hysterectomy, myomectomy

<sup>1</sup> Долгопрудненская  
центральная  
городская  
больница

<sup>2</sup> Российский  
университет  
медицины

<sup>3</sup> Российский  
национальный  
исследовательский  
медицинский  
университет  
им. Н.И. Пирогова

# Репродуктивное здоровье женщин с эпилепсией

С.Ф. Торубаров, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, Н.Ю. Иванников, к.м.н., проф.<sup>1,3</sup>,  
Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1,2,3</sup>, Д.В. Горшкова<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Торубаров С.Ф., Иванников Н.Ю., Сибирская Е.В., Горшкова Д.В. Репродуктивное здоровье женщин с эпилепсией. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (35): 52–57.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-35-52-57

*Распространенность эпилепсии высока, а ее дебют нередко приходится на пубертатный период.*

*Пациентки с эпилепсией должны с особым вниманием подходить к решению вопросов, касающихся выбора вида контрацепции и планирования беременности.*

*В статье проанализированы риски, связанные с влиянием эпилептических приступов на репродуктивную систему, зависимость течения заболевания от уровня стероидных половых гормонов, возможность назначения противосудорожных препаратов (ПЭП), их взаимодействие с комбинированными гормональными контрацептивами, опасность судорог во время беременности, тератогенные риски, возникающие на фоне приема ПЭП, а также особенности грудного вскармливания и прегравидарной подготовки.*

**Ключевые слова:** эпилепсия, противосудорожные препараты, комбинированные гормональные контрацептивы, беременность, прегравидарная подготовка, судороги, тератогенность, грудное вскармливание

## Введение

Эпилепсия – заболевание мозга, характеризующееся стойким предрасположением к генерированию эпилептических приступов и сопровождающееся нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями [1]. В России насчитывается свыше 2,5 млн человек с эпилепсией, половина из них женщины.

Планирование беременности и выбор контрацептивных средств – важные вопросы в жизни женщины. Диагноз эпилепсии осложняет ситуацию.

## Материал и методы

Поиск соответствующей литературы осуществлялся в базах данных PubMed, CyberLeninka, Embase. Для анализа и обобщения информации о влиянии экстрагенитальных патологий на менструальный цикл проведен обзор зарубежных и отечественных научных публикаций за 2015–2024 гг. Для проверки возможных релевантных исследований не применялись ограничения и фильтры поиска (статус публикации, тип статьи, язык публикации). Для поиска дополнительных публикаций проведен анализ списка литературы.

## Результаты и обсуждение

Эпилептическая активность связана с функциональными изменениями в гипоталамо-гипофизарно-го-

надной оси, регулирующей выработку и секрецию половых стероидов предположительно через лимбическую систему. Следовательно, частота и тяжесть эпилептических приступов зависят от вариабельности уровня стероидных половых гормонов. Эстрогены считаются проконвульсантами, поскольку действуют через глутаматергическую систему. В то же время прогестерон и его метаболиты оказывают противосудорожное действие, потенцируя ГАМК-опосредованную нейротрансмиссию. Этим объясняется взаимосвязь между фазой менструального цикла и характером приступов у женщин с катамениальной эпилепсией: более тяжелые и/или продолжительные приступы нередко приходится на период овуляции или позднюю лютеиновую и раннюю фолликулярную фазы – перименструальный период [2]. В исследовании на мышинной модели катамениальной эпилепсии установлено, что феруловая кислота значительно снижает склонность к судорогам [3].

Помимо влияния половых гормонов на эпилептическую активность, существует обратная связь: и фокальные, и генерализованные приступы изменяют сигналы, поступающие в гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось из коры головного мозга, миндалина и гиппокампа. Это становится причиной возникновения аномалий менструального цикла, ановуляторных циклов, синдрома поликистозных яичников и снижения фертильности [4].

### Выбор противозепилептических препаратов

Известно не одно поколение противозепилептических препаратов (ПЭП), способных купировать приступы и значительно улучшать качество жизни больных. Однако цель врача при назначении терапии не только добиться контроля над заболеванием, но и минимизировать риск возникновения побочных эффектов. Необходимо избегать назначения препаратов, вызывающих косметические дефекты, гормональные нарушения, влияющих на массу тела, сексуальные и репродуктивные функции. Не следует назначать наиболее эффективные и широко применяемые ПЭП, вальпроаты, пациенткам репродуктивного возраста из-за риска развития синдрома поликистозных яичников, ановуляторных циклов, гиперандрогении, инсулинорезистентности, мастопатии, остеопороза [5]. Применение препаратов вальпроевой кислоты ассоциируется с развитием очень высоких тератогенных рисков.

Согласно рекомендациям Международной противозепилептической лиги (Task Force of ILAEC Commission on European Affairs and EAN, 2015–2016), вальпроаты не должны применяться у детей и подростков женского пола, у женщин детородного возраста и беременных, за исключением случаев, когда другие препараты неэффективны или непереносимы. При необходимости рекомендовано применение вальпроатов в дозах, не превышающих 500–600 мг/сут (North American Antiepileptic and Pregnancy Register, 2012 and UK Irel and Pregnancy Register, 2014) [6].

К нежелательным препаратам относятся, в частности, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал. Благодаря способности индуцировать печеночные ферменты цитохрома P450 они увеличивают уровень глобулина, связывающего половые гормоны сыворотки, что приводит к снижению биологической активности тестостерона и эстрадиола. Длительное применение фенитоина приводит к возникновению ряда косметических дефектов. Пациенткам репродуктивного возраста в качестве препаратов первой линии показаны ламотриджин и леветирацетам. Ламотриджин является препаратом первого выбора для лечения женщин с генерализованной и фокальной эпилепсией. Препарат не вызывает гормональных нарушений, улучшает качество жизни, характеризуется минимальным тератогенным эффектом, соответствующим популяционному [7].

### ПЭП и комбинированные гормональные контрацептивы: межлекарственное взаимодействие

Для пациенток с эпилепсией незапланированная беременность представляет опасность. Если рождение ребенка не планируется, после выбора ПЭП необходимо рассмотреть вопрос о выборе комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) с учетом лекарственного взаимодействия этих групп препаратов. ПЭП не должны ускорять метаболизм гормональной контрацепции. В противном случае возможна нежелательная беременность.

ПЭП подразделяют на фермент-индуцирующие (enzyme-inducing antiepileptic drug, EIAED) и фермент-ингибирующие (non-enzyme-active antiepileptic drug,

nEAAED). Фермент-индуцирующие ПЭП в качестве нецелевого эффекта стимулируют синтез эндогенных ферментов цитохрома P450, в том числе ответственных за окислительный метаболизм лекарственных веществ. Следовательно, лечение данными препаратами потенциально может привести к изменению метаболизма некоторых сопутствующих препаратов. Известно, что классические фермент-индуцирующие ПЭП, такие как фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, в меньшей степени окскарбазепин и эсикарбазепин, увеличивают метаболизм перорально принимаемых эстрогена и прогестерона. Таким образом, комбинированные эстрогенные и гестагенные контрацептивы, прогестиновые таблетки и подкожные гестагенные имплантаты утрачивают эффективность и поэтому не рекомендуются пациенткам, принимающим фермент-индуцирующие ПЭП. Топирамат в дозе более 200 мг/сут и перампанел в дозе 12 мг/сут также могут изменять концентрацию гормональных контрацептивов в плазме крови. Вальпроат, напротив, будучи ингибитором P450, не изменяет метаболизм перорально принимаемых эстрогена и прогестерона [8].

Любые КГК, содержащие менее 50 мкг эстрогена, являются мишенью для лекарственного взаимодействия при одновременном применении рассмотренных выше ПЭП. Пациенткам с эпилепсией рекомендуются к применению контрацептивы, не влияющие на метаболизм фермент-индуцирующих ПЭП: инъекции медроксипрогестерона ацетата депо (Депо-Провера), левоноргестрел-релизинг-высвобождающие внутриматочные системы (например, Мирена, Скайла) и медная внутриматочная спираль [9].

Показано, что габапентин, прегабалин, леветирацетам, бриварацетам, зонисамид, ламотриджин и лакозамид не влияют на метаболизм КГК [6].

Важно помнить, что фермент-индуцирующие ПЭП приводят к нарушению минерального обмена костной ткани, вызывая развитие остеопороза.

Эстрогены являются проконвульсантами. В связи с этим возникает вопрос: как назначать КГК и ПЭП, чтобы не снизить эффективность последних?

В исследовании A.G. Herzog и соавт. участвовали 1144 женщины в возрасте 18–47 лет с эпилепсией, обследованные в период с 2010 по 2014 г. и использовавшие по крайней мере одну форму контрацепции во время приема ПЭП. Выявлено, что для каждой категории ПЭП (особенно фермент-индуцирующих) риск возникновения судорог на фоне приема гормональных контрацептивов по сравнению с негормональными выше в 4,5 раза. Что касается конкретных видов гормональной контрацепции, использование гормональных пластырей связано с более высокой (86%) частотой судорог по сравнению с другими КГК, вероятно, из-за более высоких уровней этинилэстрадиола, который, минуя пищеварительный тракт, не подвергается частичной дезактивации [10].

Эстроген и прогестерон способны увеличивать метаболизм ламотриджина, снижая его плазменную концентрацию на 45–60% [7]. Эстроген также увеличивает метаболизм вальпроата, но в меньшей степени. Это при-

водит к циклическим колебаниям уровня ПЭП в крови и нарушению контроля над судорогами.

Таким образом, женщинам, принимающим ПЭП и нуждающимся в гормональной контрацепции, целесообразны:

- 1) проведение лекарственного мониторинга на период совместного применения ПЭП и КГК;
- 2) назначение дроспиренонсодержащих оральных контрацептивов в пролонгированном режиме;
- 3) или комбинации гормонального и барьерного методов контрацепции;
- 4) или использование внутриматочной спирали;
- 5) коррекция дозы ПЭП при необходимости.

### Беременность и судороги

Данные о влиянии беременности на характер эпилептических приступов разнятся. В обзоре Dr. Yi Li и соавт. отмечается, что у большинства женщин с эпилепсией частота приступов во время беременности не изменяется [11]. Однако в исследовании S. Karceski установлена закономерность между учащением приступов и наступлением беременности, причем у женщин с фокальной эпилепсией гораздо чаще (21,1%), чем у пациенток с генерализованной (5,3%) эпилепсией, ухудшается течение заболевания. Если эпилептический очаг находится в лобной доле, вероятность ухудшения судорог составляет 52,9%. Учащение судорожных приступов и усиление их тяжести при фокальной эпилепсии характерно для первого и второго триместров, а также для послеродового периода. Кроме того, у женщин, получающих политерапию (более одного лекарственного средства), вероятность ухудшения судорог в восемь раз выше, чем при использовании монотерапии [12].

У женщин с эпилепсией, которые испытывали припадки в течение года до беременности, вероятность продолжения судорог во время беременности в три-четыре раза выше, чем у женщин, у которых приступы полностью контролировались до беременности [13]. Скорее всего это связано с отсутствием терапии ПЭП до беременности или ее некорректностью.

В ходе метаанализа 38 наблюдательных исследований L. Viale и соавт. обнаружили, что женщины с эпилепсией имеют повышенный риск самопроизвольного выкидыша, осложнений послеродового периода, гипертензивных расстройств, индукции родов, операции кесарева сечения, любых преждевременных родов и задержки роста плода [14].

В ретроспективном исследовании повторные тонико-клонические судороги (не менее пяти) во время беременности ассоциировались со снижением вербального IQ у 38/249 потомков. В целом уровень смертности во время беременности среди пациенток с эпилепсией в десять раз выше, чем среди женщин без эпилепсии [15].

Генерализованные тонико-клонические судороги, включая фокальные с последующим вовлечением билатеральных нейрональных сетей, ассоциированы с транзиторной гипоксией, лактатацидозом, который, влияя на плод через плаценту, нередко вызывает асфиксию, а также с риском развития SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy). Такие судороги могут

стать причиной тупой травмы матки при падении. Фокальные судороги, которые не перерастают в двусторонние тонико-клонические, могут приводить к замедлению частоты сердечных сокращений у плода в течение 2,5–3,5 минуты. Абсанс представляет минимальную угрозу. Однако существует связь между возникновением судорог всех типов во время беременности и не соответствующим гестационному возрасту размеру плода [16].

### Медикаментозная терапия и ее тератогенные риски

Первые сообщения о связи ПЭП и врожденных аномалий были опубликованы более 50 лет назад. В настоящее время имеется достоверная информация о тератогенности традиционных ПЭП. Учитывая, что примерно 50% беременностей являются незапланированными, женщины с эпилепсией, принимающие ПЭП, могут неосознанно подвергать риску растущий плод. Вальпроаты, несмотря на высокую эффективность при генерализованных формах эпилепсии, представляют опасность из-за высокого риска тератогенных дефектов нервной трубки и более низкого когнитивного развития у детей, подвергавшихся воздействию вальпроата внутриутробно [17]. В дошкольном возрасте у них отмечается снижение IQ и других когнитивных функций. Для детей с клинически диагностированным фетальным вальпроатным синдромом потребность в образовательной поддержке значительно выше – 74% [18].

Метаанализ 2017 г. 96 исследований сравнения результатов ПЭП в течение беременности у пациенток основной и контрольной (без воздействия ПЭП или с использованием отличных от фокусной группы препаратов) групп подтвердил небезопасность ряда препаратов. Во всех случаях врожденных пороков развития с высоким риском ассоциировались этуксимаб (отношение шансов (ОШ) 3,04; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,23–7,07), вальпроат (ОШ 2,93; 95% ДИ 2,36–3,69), топирамат (ОШ 1,90; 95% ДИ 1,17–2,97), фенобарбитал (ОШ 1,83; 95% ДИ 1,35–2,47), фенитоин (ОШ 1,67; 95% ДИ 1,30–2,17), карбамазепин (ОШ 1,37; 95% ДИ 1,10–1,71). Вне их числа оказались ламотриджин (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,72–1,25) и леветирацетам (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,43–1,16). Они не ассоциировались со значительным повышением риска развития врожденных пороков по сравнению с контрольной группой и реже были связаны с пороками развития сердца [16].

Политерапия в отличие от монотерапии связана с более высокой частотой развития врожденных пороков. Наиболее распространенными пороками развития при использовании ПЭП являются пороки сердца, расщелины лица, гипоспадия и дефекты нервной трубки [9]. Политерапия, а также монотерапия тератогенными ПЭП во время беременности ассоциируются с микроцефалией, но к двум годам жизни отмечается нормализация размеров черепа [19].

В недавнем популяционном исследовании (шведский регистр) у младенцев, подвергшихся воздействию карбамазепина и вальпроевой кислоты (в контрольной группе – воздействию ламотриджина), окружность головы была меньше на 0,2 SD, а у детей, находившихся под воз-



действием леветирацетама, – на 0,1 SD. В то же время у младенцев, подвергшихся влиянию прегабалина, окружности головы была такой же, как у детей, получавших ламотриджин [19].

Ламотриджин и леветирацетам характеризуются наименьшим тератогенным эффектом, по данным международных регистров беременности (в том числе крупнейшего из них – EURAP). В популяционном когортном исследовании с использованием данных датского национального регистра в случаях, когда политерапия не применялась ( $n = 556$ ), внутриутробное воздействие ламотриджина по сравнению с другим ПЭП ассоциировалось с самым низким скорректированным риском (ОШ 0,42) [20]. Тем не менее границы риска не определены окончательно. Так, при оценке тератогенной активности ламотриджина у плодов мыши выявлены значительное снижение веса и роста ( $p < 0,01$ ) и различные аномалии с тенденцией к увеличению, прямо пропорциональному увеличению дозы [21].

В исследовании влияния леветирацетама на закрытие средней линии у куриных эмбрионов обнаружена прямая корреляционная связь между дозой препарата и частотой дефектов смыкания [22].

Интерес представляют результаты когортного исследования, в котором отмечалось значительное снижение массы тела новорожденных мужского пола при рождении после получения беременными монотерапии леветирацетамом по сравнению с монотерапией ламотриджином. Двойная терапия этими препаратами привела к значительному увеличению риска самопроизвольного прерывания беременности (скорректированный коэффициент риска – 3,01; 95% ДИ 1,43–6,33) [23].

В исследовании ламотриджин превзошел по клинической эффективности как леветирацетам (отношение рисков (ОР) 1,32; 95% ДИ 1,05–1,66), так и зонисамид (ОР 1,37; 95% ДИ 1,08–1,73) среди пациентов старше пяти лет [24]. Однако важно учитывать изменение клиренса препарата: результаты индивидуального моделирования показали, что без увеличения дозы ламотриджина его концентрация к 6–8-й неделе беременности снижается на 0,65 [25].

Таким образом, цель фармакотерапии у беременных – исключить судорожные припадки и минимизировать тератогенное влияние ПЭП на плод. Противозепилептическая терапия должна продолжаться на протяжении всего периода гестации. Прекращение приема ПЭП во время беременности ассоциируется с увеличением в десять раз показателей смертности у беременных с эпилепсией [26].

В каждом конкретном случае должна быть подобрана индивидуальная концентрация препарата в минимально возможной дозе в период органогенеза. Ежедневную дозу ПЭП следует разделить на несколько приемов. В каждом триместре беременности один раз или чаще необходимо определять в крови матери концентрацию активного вещества ПЭП. Беременным следует рекомендовать именно ламотриджин, особенно в случае применения до беременности вальпроевой кислоты [24], с увеличением дозы по мере повышения клиренса.

### Грудное вскармливание

Некоторые исследователи высказывают опасения по поводу грудного вскармливания на фоне приема ПЭП. В исследовании NEAD не обнаружено неблагоприятных последствий для развития нервной системы у детей в возрасте трех лет, которые находились на грудном вскармливании и матери которых в это время получали ПЭП по поводу эпилепсии. Напротив, дети, которые находились на грудном вскармливании, имели более высокий уровень IQ в возрасте шести лет по сравнению с детьми, которые не находились на грудном вскармливании [16]. На фоне терапии этосуксимидом, фенобарбиталом и примидоном не отмечены побочные эффекты в виде седативного действия на ребенка и неэффективности сосания, но они достаточно редки. Чтобы следующее кормление совпало с самой низкой концентрацией ПЭП в крови у матери, следует принимать препарат сразу после кормления или перед самым продолжительным сном малыша [27].

### Прегавидарная подготовка

Прегавидарная подготовка должна начинаться с назначения монотерапии ламотриджином или леветирацетамом в адекватной дозе в случае, если ранее женщина не получала медикаментозной терапии или принимала другие ПЭП (в отсутствие показаний к назначению иных ПЭП). Как известно, фермент-индуцирующие ПЭП снижают сывороточный уровень фолатов. Для пациенток с эпилепсией должны быть рассмотрены более высокие дозы фолиевой кислоты в периоде прегавидарной подготовки. Вальпроат характеризуется тератогенными свойствами и является антагонистом фолиевой кислоты. От него следует отказаться в пользу других ПЭП.

В исследовании NEAD (The Neurocognition and Emotion in Affective Disorders) установлена связь между периконцепционной профилактикой фолиевой кислотой (доза варьировалась в пределах 0,4–4 мг/сут) и более высоким коэффициентом полномасштабного интеллекта в возрасте трех и шести лет у детей, рожденных от матерей с эпилепсией [28].

Женщины, которые принимают ПЭП, нарушающие всасывание и обмен фолатов (вальпроевая кислота, карбамазепин, примидон, фенобарбитал, фенитоин), имеют умеренный риск фолатзависимых аномалий развития. Для них рекомендованная суточная доза фолатов в рамках прегавидарной подготовки составляет до 1000 мкг/сут. Эксперты CDC (Centers for Disease Control and Prevention) и ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) считают, что все фертильные женщины должны получать 400 мкг фолиевой кислоты ежедневно [29].

Проведение прегавидарной подготовки – важная составляющая благоприятного исхода беременности. На основании различных руководств по ведению беременных с эпилепсией можно сформулировать несколько важных постулатов:


- оптимальный вариант лечения выбирается до зачатия;
- предпочтительна монотерапия;
- выбор наиболее эффективного ПЭП зависит от типа и частоты приступов;
- на старте терапии применяется минимальная эффективная доза (в случае дебюта эпилепсии во время беременности);
- в целях профилактики врожденных пороков применяется фолиевая кислота [30–33].

### Заключение

Проблема эпилепсии среди женщин репродуктивного возраста крайне актуальна. В настоящее время об этом заболевании известно достаточно много, чтобы подобрать терапию с минимальными побочными эффектами, купировать болезнь, ограничить влияние заболевания и противоэпилептической терапии на женское здоровье и прогнозировать благоприятное течение беременности. В то же время не утрачивают актуальности вопросы о границах безопасности ПЭП и рисках, связанных с лекарственным взаимодействием ПЭП и КГК. Мишенями для дальнейшего изучения являются вопросы родоразрешения у женщин с эпилепсией и подбор наиболее рациональных и эффективных ПЭП в периоде менопаузы.

Изучая эпилепсию у женщин, можно выявить много обратных зависимостей. Так, тяжесть эпилептических приступов зависит от уровня стероидных половых гормонов. Между тем сами приступы способны влиять на эндокринную систему, провоцируя ряд патологических состояний, например синдром поликистозных яичников. Лекарственное взаимодействие между ПЭП и КГК ослабляет потенциал и тех и других, что требует регулярного контроля концентрации препаратов обеих групп в сыворотке крови во избежание рецидива приступов и нежелательной беременности. Незапланированная беременность для пациенток

с эпилепсией представляет особый риск, поскольку приступы ассоциируются с дистрессом плода, тупыми травмами матки, SUDEP, самопроизвольным выкидышем, осложнениями послеродового периода, задержкой роста плода, снижением когнитивных способностей у детей в будущем и др.

Назначение ПЭП требует особого внимания со стороны врача, ведь большинство из них потенциально опасны для женского здоровья. Применение таких препаратов, как вальпроат, даже если беременность не планируется, представляет риск отдаленных последствий (женщина захочет реализовать репродуктивный потенциал в будущем). Применение большинства ПЭП во время беременности связано с тератогенным влиянием. Наиболее безопасными в отношении влияния на женский организм и плод считаются ламотридин и леветирацетам. Предпочтительна монотерапия. Наиболее уязвимым для тератогенного влияния препаратов является период органогенеза плода. В это время женщина должна получать минимальные эффективные дозы, делить их на несколько приемов в течение дня, контролировать концентрацию активного вещества минимум один раз в триместр. Не следует отказываться от грудного вскармливания. Прегравидарная подготовка имеет огромное значение как для матери с эпилепсией, так и для будущего ребенка. Такую подготовку начинают с монотерапии ламотриджином или леветирацетамом либо перевода пациентки на эти препараты, если ранее она получала другие ПЭП (в отсутствие строгих показаний к их применению). Необходимо рассмотреть возможность назначения более высоких доз фолатов. Женщины, которые принимают ПЭП, нарушающие всасывание и обмен фолатов (вальпроевая кислота, карбамазепин, примидон, фенobarбитал, фенитоин), относятся к группе умеренного риска фолатзависимых аномалий развития. Для них суточная доза фолатов, рекомендованная в рамках прегравидарной подготовки, составляет до 1000 мкг/сут. 

### Литература

1. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022.
2. Железнова Е.В., Калинин В.В. К вопросу о катамениальной эпилепсии. Социальная и клиническая психиатрия. 2006; 1 // cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-o-katamenialnoy-epilepsii (дата обращения – 01.04.2024).
3. Dhillon H.K., Singh T., Goel R.K. Ferulic acid inhibits catamenial epilepsy through modulation of female hormones. *Metab. Brain Dis.* 2022; 37 (8): 2827–2838.
4. Alshakhouri M., Sharpe C., Bergin P., Sumner R.L. Female sex steroids and epilepsy: Part 1. A review of reciprocal changes in reproductive systems, cycles, and seizures. *Epilepsia.* 2024; 65 (3): 556–568.
5. Barnard S., French J. Collaboration of care for women with epilepsy in their reproductive years. *J. Womens Health (Larchmt.)*. 2019; 28 (3): 339–345.
6. Литовченко Т.А. Особенности лечения эпилепсии у женщин детородного возраста. *Международный неврологический журнал.* 2017; 8 (94) // cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-lecheniya-epilepsii-u-zhenshin-detородного-vozrasta (дата обращения – 01.04.2024).
7. Haseitel M.A., Hardaman C.G. Anticoncepción en mujeres epilépticas [Contraception in epileptic women]. *Medicina (B Aires)*. 2021; 81 (1): 62–68.
8. Borghts S., Thieffry S., Noack-Rink M., et al. Health care cost associated with the use of enzyme-inducing and non-enzyme-active antiepileptic drugs in the UK: a long-term retrospective matched cohort study. *BMC Neurol.* 2017; 17 (1): 59.
9. Bhakta J., Bainbridge J., Borgelt L. Teratogenic medications and concurrent contraceptive use in women of childbearing ability with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015; 52 (Pt A): 212–217.
10. Herzog A.G., Mandle H.B., Cahill K.E., et al. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology.* 2017; 88 (8): 728–733.

11. Li Y., Meador K.J. Epilepsy and pregnancy. *Continuum*. (Minneapolis, Minn). 2022; 28 (1): 34–54.
12. Karceski S. Seizure worsening during pregnancy: who is at risk? *Neurology*. 2022; 98 (8): e876–e879.
13. Vajda F.J.E., O'Brien T.J., Graham J.E., et al. Predicting epileptic seizure control during pregnancy. *Epilepsy Behav.* 2018; 78: 91–95.
14. Viale L., Allotey J., Cheong-See F., et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*. 2015; 386 (10006): 1845–1852.
15. Dupont S., Vercueil L. Epilepsy and pregnancy: what should the neurologists do? *Rev. Neurol. (Paris)*. 2021; 177 (3): 168–179.
16. Tomson T., Battino D., Bromley R., et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord.* 2019; 21 (6): 497–517.
17. O'Neal M.A. A review of women's neurology. *Am. J. Med.* 2018; 131 (7): 735–744.
18. Bromley R.L., Baker G.A., Clayton-Smith J., Wood A.G. Intellectual functioning in clinically confirmed fetal valproate syndrome. *Neurotoxicol. Teratol.* 2019; 71: 16–21.
19. Margulis A.V., Hernandez-Diaz S., McElrath T., et al. Relation of in-utero exposure to antiepileptic drugs to pregnancy duration and size at birth. *PLoS One*. 2019; 14 (8): e0214180.
20. Bech L.F., Polcwiartek C., Kragholm K., et al. In utero exposure to antiepileptic drugs is associated with learning disabilities among offspring. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2018; 89 (12): 1324–1331.
21. Mobini G.R., Karimi A., Akbari A., Rahmani F. Evaluation of teratogenic activity of antiepileptic drug lamotrigine in mouse fetuses. *Folia Med. (Plovdiv)*. 2019; 61 (1): 84–89.
22. Ozgural O., Armagan E., Bozkurt M., et al. The effect of levetiracetam on closure of the midline in early chicken embryos. *Turk. Neurosurg.* 2015; 25 (5): 681–684.
23. Hoeltzenbein M., Bartz I., Fietz A.K., et al. Antiepileptic treatment with levetiracetam during the first trimester and pregnancy outcome: an observational study. *Epilepsia*. 2024; 65 (1): 26–36.
24. Marson A.G., Burnside G., Appleton R., et al. Lamotrigine versus levetiracetam or zonisamide for focal epilepsy and valproate versus levetiracetam for generalised and unclassified epilepsy: two SANAD II non-inferiority RCTs. *Health Technol. Assess.* 2021; 25 (75): 1–134.
25. Barry J.M., French J.A., Pennell P.B., et al. Empiric dosing strategies to predict lamotrigine concentrations during pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2023; 43 (10): 998–1006.
26. Сокова Е.А., Архипов В.В., Чилова Р.А. и др. Эффективность и безопасность противоэпилептических лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018; 8 (2): 72–76.
27. Tomson T., Battino D., Bromley R., et al. Breastfeeding while on treatment with antiseizure medications: a systematic review from the ILAE Women Task Force. *Epileptic Disord.* 2022; 24 (6): 1020–1032.
28. Meador K.J., Pennell P.B., May R.C., et al. Effects of periconceptional folate on cognition in children of women with epilepsy: NEAD study. *Neurology*. 2020; 94 (7): e729–e740.
29. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 3.0. М.: StatusPraesens, 2023.
30. Колесниченко С.И., Латыпов Р.М., Серикбаева С.К., Абдрахманова М.Г. Тактика ведения беременных с эпилепсией. *Медицина и экология*. 2017; 3 (84) // [cyberleninka.ru/article/n/taktika-vedeniya-beremennyh-s-epilepsiy](http://cyberleninka.ru/article/n/taktika-vedeniya-beremennyh-s-epilepsiy) (дата обращения – 13.04.2024).
31. Резолюция заседания экспертов Российской противоэпилептической лиги по вопросам терапии женщин с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 2 // [cyberleninka.ru/article/n/rezolyutsiya-zasedaniya-ekspertov-rossiyskoy-protivoepilepticheskoy-ligi-po-voprosam-terapii-zhenshin-s-epilepsiy](http://cyberleninka.ru/article/n/rezolyutsiya-zasedaniya-ekspertov-rossiyskoy-protivoepilepticheskoy-ligi-po-voprosam-terapii-zhenshin-s-epilepsiy).
32. Vajda F.J.E., O'Brien T.J., Graham J.E., et al. Predicting epileptic seizure control during pregnancy. *Epilepsy Behav.* 2018; 78: 91–95.
33. Veroniki A.A., Cogo E., Rios P., et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med.* 2017; 15 (1): 95.

## Reproductive Health of Women with Epilepsy

S.F. Torubarov, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, N.Yu. Ivannikov, PhD, Prof.<sup>1,3</sup>, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>, D.V. Gorshkova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Dolgoprudny Central City Hospital*

<sup>2</sup> *Russian Medical University*

<sup>3</sup> *N.I. Pirogov Russian National Research Medical University*

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, [elsibirskaya@yandex.ru](mailto:elsibirskaya@yandex.ru)

*The prevalence of epilepsy is high, and its debut often occurs during puberty. Patients with epilepsy should pay special attention to solving issues related to the choice of the type of contraception and pregnancy planning.*

*The article analyzes the risks associated with the effect of epileptic seizures on the reproductive system, the dependence of the course of the disease on the level of steroid sex hormones, the possibility of prescribing antiepileptic drugs (APD), their interaction with combined hormonal contraceptives, the danger of seizures during pregnancy, teratogenic risks arising from taking APD, as well as the features of breastfeeding and pre-pregnancy preparation.*

**Keywords:** *epilepsy, antiepileptic drugs, combined hormonal contraceptives, pregnancy, pre-pregnancy care, seizures, teratogenicity, breastfeeding*

<sup>1</sup> Российский университет медицины

<sup>2</sup> Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

# Синдром Майре в практике акушера-гинеколога

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1, 2, 3</sup>, И.В. Караченцова, к.м.н.<sup>2, 3</sup>,  
Ю.А. Кириллова<sup>2</sup>, И.А. Меленчук<sup>2</sup>, Е.В. Павлова<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Елизавета Валерьевна Павлова, pavlova.elizaveta1999@gmail.com

Для цитирования: Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Кириллова Ю.А. и др. Синдром Майре в практике акушера-гинеколога. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (35): 58–61.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-35-58-61

*Синдром Майре – крайне редкое генетическое заболевание соединительной ткани, характеризующееся мультисистемным поражением, прогрессирующим и пролиферативным фиброзом, умственной отсталостью. В основе патогенеза лежит мутация гена SMAD4, приводящая к пролиферации аномальных волокнистых тканей. Основные проявления патологии – дефицит роста, своеобразные черты лица (короткие глазные щели, гипоплазия средней трети, прогнатизм), умственная отсталость, поражения опорно-двигательного аппарата, офтальмологические расстройства, склеродермические проявления, тугоухость, патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также других органов и систем. Этиотропной и патогенетической терапии на данный момент не разработано, лечение исключительно симптоматическое.*

*Представленный клинический случай пациентки с синдромом Майре наглядно демонстрирует необходимость междисциплинарного подхода к диагностике и лечению заболевания. Следует также отметить важность распространения знаний о редкой наследственной патологии среди врачей различных специальностей для своевременной диагностики и подбора симптоматической терапии.*

**Ключевые слова:** синдром Майре, дефицит роста, ген SMAD4, клинический случай, гинекология, синехии половых губ

## Введение

Синдром Майре (Myhre syndrome, OMIM 139210) – редкое, но все чаще диагностируемое аутосомно-доминантное расстройство соединительной ткани, характеризующееся мультисистемным поражением, прогрессирующим и пролиферативным фиброзом, умственной отсталостью легкой или умеренной степени [1]. Впервые описан в 1981 г. докторами S.A. Myhre, R.H.A. Ruvalcaba и C.B. Graham. В каноническом описании сообщалось о двух неродственных мужчинах с умственной отсталостью, дефицитом роста, своеобразными чертами лица (короткие глазные щели (менее 2 SD

по сравнению с возрастной нормой), гипоплазия средней трети лица, прогнатизм, короткий фильтр, маленький рот), мышечной гипертрофией, утолщением кожи, брахидактилией. У пациентов также отмечались смешанная тугоухость и снижение подвижности суставов [2].

Истинная частота заболевания в общей популяции не определена, поскольку некоторые случаи остаются недиагностированными или неверно диагностированными. По разным данным, в медицинской литературе представлена информация о 90 пациентах с синдромом Майре, в том числе с молекулярным подтверждением в 70 случаях [3].



## Генетика

С помощью секвенирования экзома пациентов с синдромом Майре доказано, что заболевание обусловлено мутировавшим геном SMAD4 (MYHRS) [4]. Данный ген кодирует одноименный белок, который является транскрипционным фактором и опухолевым супрессором (регуляция роста и деления клеток). В результате мутации гена SMAD4 образуется аномально стабильный белок, который остается активным в клетке дольше, чем нужно. Как следствие – пролиферация аномальных волокнистых тканей в результате нарушения передачи сигналов трансформирующего фактора роста бета и костного морфогенетического белка [5, 6].

## Клиническая картина

Поскольку SMAD4 экспрессируется в организме повсеместно, его мутация может привести к разнообразной симптоматике, затрагивающей различные органы и системы. В большинстве исследований описаны характерные симптомы синдрома Майре, но это расстройство до конца не изучено. Несколько факторов, включая небольшое число выявленных случаев и отсутствие крупных клинических исследований, не позволяют врачам составить полную клиническую картину. Необходимо отметить, что у пациентов могут наблюдаться не все симптомы, перечисленные ниже, и каждый пациент имеет уникальную симптоматику.

При синдроме Майре могут наблюдаться:

- дефицит роста (более чем у 80% пациентов с синдромом Майре). Обычно он возникает у пациентов еще до рождения (пренатально), часто приводя к низкой массе тела новорожденного [7];
- отличительные черты лица: прогнатизм, гипоплазия средней трети лица, узкие глазные щели, широкая переносица, тонкая верхняя губа, короткий филтрум, маленький рот, густые брови и короткая шея [8];
- особенности репродуктивной системы. У некоторых пациентов имеет место характерная картина преждевременного полового созревания или, наоборот, задержки полового развития. У женщин отмечаются аменорея (отсутствие менструаций), нерегулярный менструальный цикл или раннее менархе. У мужчин не исключено развитие крипторхизма [3, 9];
- легкая или умеренная степень умственной отсталости (абсолютно у всех пациентов). У детей раннего возраста моторные навыки, такие как ползание и ходьба, могут быть отсрочены. В старшем возрасте встречаются поведенческие отклонения, в частности гиперактивность, трудности социального взаимодействия, недостаток коммуникативных навыков. Многие пациенты находятся в аутистическом спектре;
- скелетные аномалии (гипоплазия подвздошных костей, широкие ребра, брахидактилия, сплюснутые позвонки) [2];

Синдром Майре – редкое аутосомно-доминантное расстройство соединительной ткани, характеризующееся мультисистемным поражением, прогрессирующим и пролиферативным фиброзом, умственной отсталостью легкой или умеренной степени.

Этиотропная и патогенетическая терапия данной патологии не разработана. Используется симптоматическая терапия с междисциплинарным подходом к ведению пациентов

- офтальмологические расстройства (гиперметропия, врожденная катаракта, пигментный ретинит, макулопатия) [10];
- потеря слуха;
- широкий спектр склеродермических проявлений. В результате прогрессирующего фиброза, возникающего спонтанно, после хирургических вмешательств или травм наблюдаются утолщение кожи и ограничение подвижности суставов. Нередко фиброз прогрессирует, что может привести к осложнениям, опасным для жизни (кардиомиопатия, констриктивный перикардит, ларинготрахеальный стеноз, легочная недостаточность) [11]. Кроме того, сужение дыхательных путей часто приводит к рецидивирующим респираторным и ушным инфекциям;
- со стороны сердечно-сосудистой системы – стеноз или коарктация аорты, гипертония и рецидивирующий перикардит.

Крайне редко развивается патология со стороны желудочно-кишечного тракта (хронический запор, обструкция двенадцатиперстной кишки, пилоростеноз) и мочевыделительной системы (агенезия почек, гидронефроз).

## Диагностика

Постановка предварительного клинического диагноза в большинстве случаев заключается в тщательном сборе анамнеза, оценке физического развития и осмотре больного. При возникновении подозрений на генетическое заболевание необходимо выполнить молекулярно-генетическое тестирование. В настоящее время тестирование проводится в виде секвенирования всего экзома (WES) либо только группы генов, связанных с умственной отсталостью и аутизмом.

## Лечение

На данный момент этиотропная и патогенетическая терапия синдрома Майре не разработана. Используется симптоматическая терапия с междисциплинарным подходом к ведению пациентов.

**Клинический случай**

Пациентка М. в возрасте 1 года 7 месяцев поступила в гинекологическое отделение по поводу периодической задержки мочи.

Данные акушерского анамнеза: ребенок от второй беременности, вторых родов, зачат с помощью криопереноса. Беременность протекала на фоне множества осложнений, в частности угрозы прерывания беременности на ранних сроках, герпетической инфекции, COVID-19, неоднократных эпизодов острой респираторной вирусной инфекции. При обследовании во время беременности у матери выявлена тромбофилия (мутация Лейдена). В третьем триместре в ходе ультразвукового исследования диагностирован синдром задержки развития плода.

На гестационном сроке 35–36 недель у матери появились симптомы преэклампсии в виде выраженного повышения артериального давления и протеинурии. С учетом симптомов преэклампсии и синдрома задержки развития плода 2-й степени было принято решение об экстренном родоразрешении путем операции кесарева сечения.

Ребенок родился недоношенным, масса при рождении – 1910 г, длина – 40 см, оценка по шкале Апгар – 6/7.

В первый день жизни в родильном доме ребенок был осмотрен врачом-неонатологом совместно с врачом-генетиком. При осмотре отмечались признаки дисплазии соединительной ткани: диспластичные уши, низко расположенные и короткие глазные щели, брахидактилия, поперечные ладонные складки, клинодактилия мизинцев. В родильном доме была выполнена электрокардиография, по данным которой диагностированы открытое овальное окно 2,6 мм со сбросом крови слева направо, турбулентный кровоток в легочной артерии и открытый Боталлов проток. В ходе планового аудиоскрининга в родильном доме отмечалось нарушение слуха справа.

В годовалом возрасте пациентке было проведено полное экзомное секвенирование, при котором была обнаружена мутация гена SMAD4. На основании результатов генетического исследования установлен диагноз: синдром Майре. В связи с мультисистемным характером поражения при данном синдроме пациентка наблюдается у кардиолога, сурдолога, невролога, офтальмолога, эндокринолога, генетика.

Осмотрена педиатром по месту жительства в возрасте 1 года 7 месяцев. Из анамнеза известно, что в течение нескольких месяцев отмечались дискомфорт при мочеиспускании и гигиенических процедурах наружных половых органов. Пациентка направлена в гинекологическое отделение на дообследование и для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения.

На момент осмотра состояние удовлетворительное, сознание ясное. Температура тела – 36,6 °С, вес – 7200 г, рост – 72 см. Физическое развитие очень низкое, дисгармоничное. Отмечаются умеренная задержка роста и легкая задержка моторного

и речевого развития. Обращают на себя внимание своеобразные черты лица: гипоплазия средней трети лица, узкие глазные щели, широкая переносица, маленький рот. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки нормальной окраски. Цианоз отсутствует. Молочные железы развиты симметрично, ареолы без изменений, отделяемого из сосков нет. Костно-мышечная система без видимой патологии. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Сердечные тоны ясные, ритмичные, ослабление II тона над легочной артерией. Над легкими ясный легочный звук, дыхание пуэрильное, хрипы отсутствуют. Печень не увеличена, соответствует возрастной норме. Селезенка не пальпируется. Живот не увеличен в объеме, мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Стул регулярный, мочеиспускание затрудненное.

Гинекологический осмотр: наружные половые органы развиты по женскому типу, клитор не увеличен, визуализируется соединительнотканная мембрана между малыми половыми губами, перекрывающая преддверие влагалища и уретру. Формула полового развития по Таннеру: Ma0 Ax0 P0 Me0. На основании результатов гинекологического осмотра поставлен заключительный диагноз: синехии малых половых губ.

Под местным обезболиванием выполнены рассечение синехий малых половых губ, обработка места операции 0,05%-ным водным раствором хлоргексидина биглюконата. В стационаре проводилась ежедневная обработка кремом с микронизированным эстриолом (Овестин). Через десять дней отмечалось улучшение состояния: дискомфорт при мочеиспускании и гигиенических процедурах наружных половых органов отсутствовал.

Поскольку данная патология не до конца изучена, сложно сказать, какие осложнения со стороны репродуктивной функции ожидают пациентку в будущем. Синехии малых половых губ – частичное или полное сращение половой щели из-за агглютинации половых губ по средней щели. В педиатрии распространенность данной патологии составляет 1,8%. Основной патогенетической причиной развития синехий половых губ является низкое содержание эстрогена у девочек до шести лет. В большинстве случаев для данной патологии характерно бессимптомное течение, но возможно развитие ряда осложнений: нарушение свободного мочеиспускания, острая задержка мочи, инфекции мочевыводящих путей и вульвовагинит [12]. Связанное с возрастом отсутствие влияния эстрогена ассоциировано с тонким эпителием влагалища и нейтральной кислотностью среды, что приводит к чрезмерно быстрому росту условно-патогенной микрофлоры [13].

Можно предположить, что у данной пациентки развитие синехий малых половых губ обусловлено дисплазией соединительной ткани, характерной для данного синдрома.



## Вывод

Синдром Майре – крайне редкий синдром, для которого характерно мультисистемное поражение большинства органов и систем организма. Данный клинический случай наглядно демонстрирует необходимость междисциплинарного

подхода к диагностике и лечению заболевания. Кроме того, важно распространять знания о редкой наследственной патологии среди врачей различных специальностей для своевременной диагностики и подбора симптоматической терапии. 📌

## Литература

1. Starr L.J., Lindor N.M., Lin A.E. Myhre Syndrome. 2017. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M., et al. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022 // www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425723/
2. Burglen L., Héron D., Moerman A., et al. Myhre syndrome: new reports, review, and differential diagnosis. *J. Med. Genet.* 2003; 40 (7): 546–551.
3. Yang D.D., Rio M., Michot C., et al. Natural history of Myhre syndrome. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2022; 17 (1): 304.
4. Le Goff C., Mahaut C., Abhyankar A., et al. Mutations at a single codon in Mad homology 2 domain of SMAD4 cause Myhre syndrome. *Nat. Genet.* 2011; 44 (1): 85–88.
5. Varenyiova Z., Hrcikova G., Ilencikova D., Podracka L. Myhre syndrome associated with dunbar syndrome and urinary tract abnormalities: a case report. *Front. Pediatr.* 2020; 8: 72.
6. Lin A.E., Alali A., Starr L.J., et al. Gain-of-function pathogenic variants in SMAD4 are associated with neoplasia in Myhre syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2020; 182 (2): 328–337.
7. Wu H., Wang X., Cui Y., Wang X. Case report: improved height in a patient with Myhre syndrome using a combination of growth hormone and letrozole. *Front. Pediatr.* 2021; 9: 675934.
8. Caputo V., Cianetti L., Niceta M., et al. A restricted spectrum of mutations in the SMAD4 tumor-suppressor gene underlies Myhre syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 90 (1): 161–169.
9. Asakura Y., Muroya K., Sato T., et al. First case of a Japanese girl with Myhre syndrome due to a heterozygous SMAD4 mutation. *Am. J. Med. Genet. A.* 2012; 158A (8): 1982–1986.
10. Al Ageeli E., Mignot C., Afenjar A., et al. Retinal involvement in two unrelated patients with Myhre syndrome. *Eur. J. Med. Genet.* 2012; 55 (10): 541–547.
11. Cappuccio G., Caiazza M., Roca A., et al. A pilot clinical trial with losartan in Myhre syndrome. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2021; 185A: 702–709.
12. Сибирская Е.В., Короткова С.А., Тургунова Г.М. и др. Синехии половых губ в пубертатном периоде (клинический случай). *Проблема репродукции.* 2021; 27 (5): 44–48.
13. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Колтунов И.Е. и др. Вульвовагинит у девочек в препубертатном и пубертатном периодах развития (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2018; 3: 49–54.

### Myhre Syndrome in the Practice of an Obstetrician-Gynecologist: a Clinical Case

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>, I.V. Karachentsova, PhD<sup>2,3</sup>, Yu.A. Kirillova<sup>2</sup>, I.A. Melenchuk<sup>2</sup>, Ye.V. Pavlova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine

<sup>2</sup> Russian Children's Clinical Hospital – a branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Yelizaveta V. Pavlova, pavlova.elizaveta1999@gmail.com

*Myhre syndrome is an extremely rare genetic disease of connective tissue characterized by multisystem lesion, progressive and proliferative fibrosis, mental retardation. The pathogenesis is based on a mutation of the SMAD4 gene, which leads to the proliferation of abnormal fibrous tissues. The main manifestations of pathology are growth deficiency, peculiar facial features (short eye slits, hypoplasia of the middle third, prognathism), mental retardation, lesions of the musculoskeletal system, ophthalmological disorders, sclerodermic manifestations, hearing loss, pathology of the cardiovascular, respiratory system and other organs and systems. Etiotropic and pathogenetic therapy has not been developed at the moment, treatment is exclusively symptomatic.*

*The presented clinical case of a patient with Myhre syndrome clearly demonstrates the need for an interdisciplinary approach to the diagnosis and treatment of this disease. It should also be noted the importance of spreading knowledge about rare hereditary pathology among doctors of various specialties for timely diagnosis and selection of symptomatic therapy.*

**Keywords:** Myhre syndrome, growth deficiency, SMAD4 gene, clinical case, gynecology, synechia of the labia

<sup>1</sup> Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина

<sup>2</sup> Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова

<sup>3</sup> Нефтегорская центральная районная больница

# Трудности диагностики эндометриоза поперечной складки прямой кишки

О.С. Золотовицкая<sup>1</sup>, С.Н. Подоба<sup>2</sup>, Е.Е. Потякина<sup>1</sup>, Э.Р. Диярова<sup>1</sup>, А.К. Купцова<sup>1</sup>, Ю.В. Инкина<sup>1</sup>, В.Ю. Сухинин<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Ольга Саввична Золотовицкая, olegzolutovickij@yandex.ru

Для цитирования: Золотовицкая О.С., Подоба С.Н., Потякина Е.Е. и др. Трудности диагностики эндометриоза поперечной складки прямой кишки. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (35): 62–64.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-35-62-64

*Поперечная складка прямой кишки является самой большой складкой, она отходит от правой стенки кишки на 6 см выше заднего прохода. Две другие начинаются от левой стенки rectum и по окружности создают зубчатую или гребешковую линию. На уровне этой линии кубический эпителий слизистой оболочки прямой кишки переходит в многослойный плоский эпителий кожи.*

*Представлен редкий клинический случай патологии поперечной складки прямой кишки у пациентки 39 лет, включая результаты цитологического и гистологического исследований операционного материала.*

*Настоящая публикация может представлять интерес для врачей разных специальностей в аспекте диагностики неопухолевых заболеваний прямой кишки.*

**Ключевые слова:** цитологическая диагностика, гистологическое исследование, эндометриоз, поперечная складка прямой кишки (складка Морганьи)

## Введение

Эндометриоз относится к эндометриотическим имплантатам, расположенным в других частях тела, включая желудочно-кишечный тракт, центральную нервную систему, поперечно-полосатые мышцы. Точная этиология эндометриоза неизвестна. Средний возраст на момент установления диагноза составляет от 34 до 40 лет. Периодическая гематохезия во время менструации – признак, обычно ассоциируемый с эндометриозом кишечника. Тем не менее такой характер кровотечения и другие сопутствующие симптомы часто отсутствуют, что затрудняет изучение истории болезни. Более того, дифференциальная диагностика эндометриоза прямой кишки с другими заболеваниями сложна из-за отсутствия выраженных симптомов. Эндометриоз развивается в результате трансплантации эндометрия на травмированную поверхность, имеет вид розовых толстых полосок либо округлых образований небольших размеров красно-фиолетового цвета, обычно покрыт многослойным плоским эпителием. Во второй половине менструального цикла эндометриотические гетеротопии приобретают фиолетовый оттенок и лучше видны. Характерными признаками эндометриоза являются скудные кровянистые выделения до и после менструации. Наиболее достоверными методами диагностики считаются цитологическое и гистологическое исследования, при которых наблюдается наличие железистых образований, характерных для эндометрия.

В заднепроходном канале слизистая оболочка образует ряд продольных складок, известных как ректальные колонки Морганьи. Внизу соседние колонки соединяются поперечными складками Морганьи и по окружности создают зубчатую линию. На уровне этой линии цилиндрический эпителий слизистой оболочки прямой кишки переходит в многослойный плоский эпителий кожи.

За последние годы накоплен опыт применения цитологического метода в диагностике неопухолевых образований различных локализаций, в том числе эндометриоза редких локализаций.

Простота и безопасность взятия биоматериала, быстрота фиксации и окраски препаратов, возможность повторить исследование в динамике, достоверность результатов позволяют использовать цитологический метод в диагностике эндометриоза нетипичной локализации [1–7].

## Клинический случай

Женщина, 39 лет, обратилась к проктологу поликлиники Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина с жалобами на ректальные кровотечения и боль в животе. За пять месяцев до обращения у пациентки начались ректальные кровотечения, связанные с менструальным циклом. Известно также об эпизодах сильной боли внизу живота, которая не имела отношения к менструации и сопровождалась вздутием живота, запором, особенно за две





недели до обращения в поликлинику. У пациентки менархе наступило в возрасте 13 лет. Менструальные циклы регулярные – 27–28 дней. Продолжительность цикла – 6–7 дней. В анамнезе двое нормальных родов без осложнений. Дети в возрасте четырех и восьми лет. Из анамнеза известно об аппендэктомии в возрасте 15 лет.

Физикальное обследование выявило легкую болезненность внизу живота. Объемные образования не пальпировались. Ректальное исследование показало ярко-красную кровь без отчетливых образований. Данные лабораторного обследования: умеренная анемия (уровень гемоглобина – 11,3 г/дл, гематокрит – 34,5%, средний объем эритроцитов – 91,7 фл), повышенный уровень лейкоцитов в крови – 12 000/мкл, нейтрофилы – 80,8%; лимфоциты – 12,1%, моноциты – 4,6%, скорость оседания эритроцитов – 34 мм. Показатели свертываемости крови, сывороточной мочевины, креатинина, электролитов, функциональные тесты печени в пределах нормы. Гинекологический статус на момент осмотра без особенностей. Ультразвуковое исследование органов малого таза от 10 января 2024 г.: признаки варикозного расширения ректальных вен. Паховые лимфоузлы увеличены незначительно.

Результаты колоноскопии на глубине 5–6 см от ануса: просвет проходим, слизистые розового цвета,

отечности нет, сосудистый рисунок четкий, в области анального сфинктера варикозно расширенные вены с единичными узлами с признаками воспаления. Местнораспространенное розово-фиолетовое образование, без четких контуров и с фибриновым налетом. Выполнено цитологическое исследование мазков-отпечатков в количестве трех препаратов с измененной поверхности инструментальным способом. Эндоскопическое заключение: образование неясной этиологии. Данных об отдаленных метастазах не получено. В препарате № 1175 от 9 ноября 2023 г. (рис. 1А–Г) на фоне аморфных масс обнаружены скопления железистого эпителия с дистрофическими изменениями, значительное число неэпителиальных, преимущественно веретенообразных, умеренно полиморфных клеток. Заключение: пролиферация железистого эпителия без четких критериев злокачественности на фоне язвенно-некротического процесса без митозов. Предположительно цитологическая картина эндометриоза поперечной складки прямой кишки. В пунктатах пахового лимфоузла опухолевый рост не обнаружен. Реактивный лимфаденит неспецифического характера.

С 20 ноября по 11 декабря 2023 г. пациентка находилась на стационарном лечении в Городской клинической больнице № 1 им. Н.И. Пирогова. 28 ноября 2023 г. выполнена передняя резекция прямой кишки. Гистологическое исследование № 4867–4871: изъязвленный

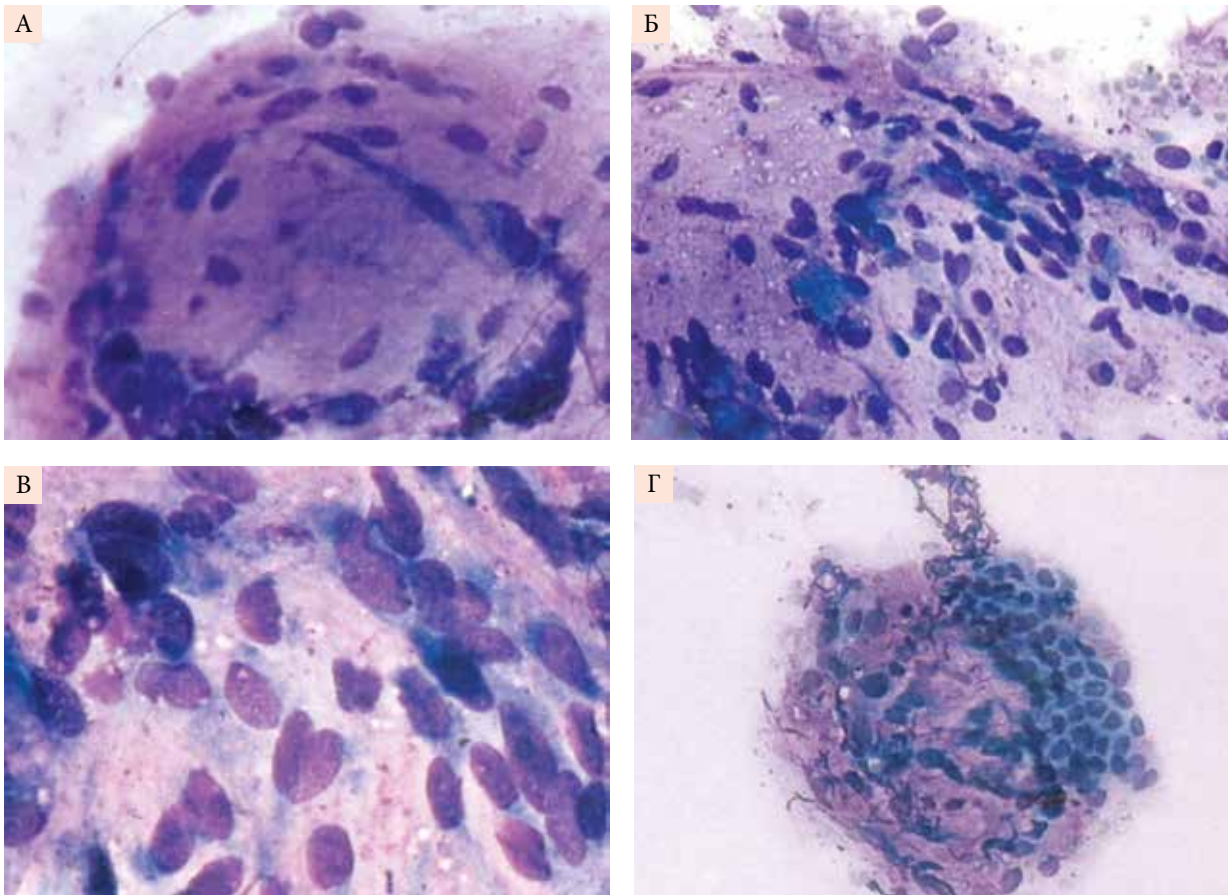


Рис. 1. Мазки при колоноскопии (№ 1175), окрашивание азур-эозином (А–В: 10-кратное увеличение, Г – 40-кратное увеличение)

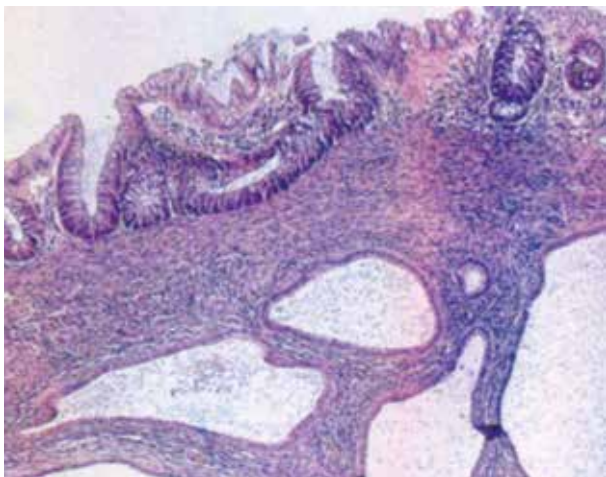


Рис. 2. Гистологический препарат (№ 4867), окрашивание гематоксилин-эозином, 40-кратное увеличение

узловой эндометриоз прямой кишки (рис. 2). Выписана с диагнозом узлового эндометриоза поперечной складки прямой кишки с изъязвлением. Состояние после резекции прямой кишки удовлетворительное. Рекомендовано наблюдение гинеколога.

### Заключение

Эндометриоз – эстрогензависимое заболевание, большинство больных – женщины репродуктивного возраста. В постменопаузе эндометриоз встречается у женщин, получающих заместительную гормональную терапию. В представленном случае пациентка не получала гормональные препараты. Редкость локального поражения органов малого таза – 1–2% случаев. Бессимптомное течение эндометриоза затрудняет раннюю диагностику заболевания. Сложности дифференциальной диагностики с другими заболеваниями связаны с бессимптомностью болезни в течение долгого времени. Регулярное гинекологическое исследование не позволяет установить диагноз эндометриоза складки прямой кишки. Дооперационный диагноз эндометриоза затруднителен для цитологической диагностики ввиду морфологических особенностей образования, его клинической природы и возможностей метода.

В представленном наблюдении предположительный цитологический биоматериал ориентировал клинических специалистов для дальнейшей уточняющей диагностики и лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Галлямов Э.А., Унанян А.Л., Агапов М.А. и др. Глубокий инфильтративный эндометриоз ректовагинальной перегородки с вовлечением прямой кишки. Современное состояние проблемы. Хирургическая практика. 2019; 4: 18–31.
2. Матроницкий Р.Б., Мельников М.В., Чупрынин В.Д. Эндоскопическая диагностика колоректального эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2012; 8 (2).
3. Шапиро Н.А., Шибанова А.И., Елеубаева Ж.Б. Цитологическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и кишки. М., 2011.
4. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. М.: Медицина, 2006.
5. Матроницкий Р.Б., Столетова Т.А., Веселов В.В. и др. Атлас по эндоскопической диагностике колоректального эндометриоза. М.: МЕДпресс-информ, 2023.
6. Адамян Л.В., Чупрынин В.Д., Яроцкая Е.Л. Современный взгляд на проблему эндометриоза. Болезни органов репродуктивной системы. 2004; 3 (6): 21–27.
7. Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В. Эндометриозная болезнь. Гинекология: руководство для врачей / под ред. В.Н Серова и Е.Ф. Кира. М.: Литера, 2008.

### Diagnosis of Endometriosis of the Transverse Slope of the Rectum

O.S. Zolotovitskaya<sup>1</sup>, S.N. Podoba<sup>2</sup>, Ye.Ye. Potyakina<sup>1</sup>, E.R. Diyarova<sup>1</sup>, A.K. Kuptsova<sup>1</sup>, Yu.V. Inkina<sup>1</sup>, V.Yu. Sukhinin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Samara City Clinical Hospital № 1

<sup>3</sup> Neftegorskaya Central District Hospital

Contact person: Olga S. Zolotovitskaya, olegzolotovickij@yandex.ru

*The transverse fold of the rectum is the largest fold, it departs from the right wall of the intestine 6 cm above the anus. The other two start from the left wall of the rectum, which create a jagged or scalloped line around the circumference. At the level of this line, the cubic epithelium of the mucous membrane of the rectum passes into the multilayer squamous epithelium of the skin. A rare clinical case of pathology of the transverse fold of the rectum in a 39-year-old patient is presented, as well as the results of cytological and histological studies of the surgical material. This publication may be of interest to doctors of various specialties in the aspect of diagnosis of non-tumor diseases of the rectum.*

**Keywords:** cytological diagnosis, histological examination, endometriosis, transverse fold of the rectum



Министерство здравоохранения РФ  
Федеральное медико-биологическое агентство  
Союз реабилитологов России



# Российский конгресс с международным участием

## ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

16–17 декабря 2024 г.

Место проведения:

г. Москва, пл. Европы, д. 2, гостиница «Славянская»

Подробная информация на сайте:

[frmcongress.ru](http://frmcongress.ru)

Информационная поддержка:



Технический организатор:  
ООО «МЦРК»

# Лаборатория интимного здоровья женщины

На секционном заседании «Лаборатория интимного здоровья женщины», состоявшемся в рамках XVIII Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», прозвучали доклады ведущих российских экспертов в области женского здоровья. Особое внимание было уделено вопросам диагностики и лечения вульвовагинальных инфекций, а также современным подходам к ведению пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, ассоциированными с вирусом папилломы человека.

## Альянс микробиолога и акушера-гинеколога: партнерство в интересах пациентки

Как отметила Алевтина Михайловна САВИЧЕВА, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заведующая отделом медицинской микробиологии, заведующая лабораторией клинической микробиологии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, современные принципы ведения пациенток с вагинальными инфекциями основаны на тесном взаимодействии специалистов – акушеров-гинекологов и клинических микробиологов. Альянс микробиолога и акушера-гинеколога – необходимое условие достижения успеха в лечении пациенток с вульвовагинальными инфекциями (ВВИ).

В конце 2023 г. экспертами Международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, ISSVD) были опубликованы

новые клинические рекомендации по ведению пациенток с вагинальными выделениями<sup>1</sup>. В документе представлены ключевые положения о ведении пациенток с вульвовагинальными заболеваниями. Прежде всего отмечается, что увеличение объема выделений необязательно служит признаком заболевания и не требует незамедлительного назначения терапии. Изменения вагинальной микрофлоры в отсутствие симптомов не требуют лечения. По мнению экспертов, изменение характера вагинальных выделений может быть обусловлено концентрацией эстрогенов, стимулирующих пролиферацию эпителиальных клеток и повышающих продукцию гликогена. Гипотрофическое состояние влагалища физиологично для препубертата, послеродового периода и начала лактации, а также постменопаузы. При беременности наблюдается увеличение объема вагинальных выделений, что обусловлено усилением трансудации, ассоциированной с физиологической отечностью слизистой оболочки влагалища. К факторам риска патологических изменений

влагалищной микрофлоры относят стресс, половую активность, спринцевание и курение. Высокоуглеводная диета, избыток жиров в рационе, ограничения питания (вегетарианство) могут приводить к развитию симптомов и тяжелому течению заболеваний, в частности бактериального вагиноза.

В международных рекомендациях представлен алгоритм обследования пациенток с жалобами на вагинальные выделения. Объем лабораторных исследований зависит от анамнеза, клинической картины, жалоб пациентки, ее возраста<sup>2</sup>. В разные возрастные периоды состав микрофлоры меняется. В качестве лабораторных методов рекомендованы микроскопические и молекулярные исследования. Проводить посевы целесообразно только в целях выявления роста дрожжеподобных грибов с определением чувствительности к антимикотикам, а также гонококков с определением чувствительности к антимикробным препаратам. В рамках обследования изучают микрофлору женских половых органов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. К эффективным и доступным методам выявления нарушений биоценоза половых путей и инфекций, включая

<sup>1</sup> Савичева А.М., Москвичева В.С., Мартынова М.А. и др. Глобальный взгляд на микромир. Рекомендации ISSVD по вульвовагинитам (2023). Информационный бюллетень / под ред. В.Е. Радзинского. М.: Status Praesens, 2024.

<sup>2</sup> Eleutério J.Jr., Campaner A.B., de Carvalho N.S. Diagnosis and treatment of infectious vaginitis: Proposal for a new algorithm. Front. Med. (Lausanne). 2023; 10: 1040072.

инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), относят мультиплексные ПЦР (тесты Флороценоз и Фемофлор). В свою очередь для установления и типирования возбудителей грибковых инфекций родов *Candida*, *Malassezia*, *Saccharomyces* и *Debaryomyces* у пациенток с жалобами на вагинальные выделения применяют панель МикозоСкрин.

Наиболее распространенными ВВИ в клинической практике считаются бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, аэробный вагинит, трихомониаз и смешанные инфекции<sup>3</sup>.

В настоящее время наблюдается высокая частота сочетанных инфекций вульвовагинального тракта. По данным исследований, в различных сочетаниях ВВИ встречаются в 93,6% случаев. Чаще участником микст-инфекции становится бактериальный вагиноз. Как правило, он сочетается с вульвовагинальным кандидозом (ВВК)<sup>4</sup>.

В ходе диагностических исследований необходимо своевременно выявлять бактериальный вагиноз, сопровождающийся образованием бактериальных пленок (биофленочный бактериальный вагиноз). Как известно, при бактериальном вагинозе повышается рН влагалища. О наличии биофленочного бактериального вагиноза свидетельствуют показатели рН > 5,0–5,3. Кроме того, при микроскопическом исследовании выявляются ключевые клетки. Таким образом, повышение рН > 5, выраженный анаэробный дисбиоз и наличие ключевых клеток при

микроскопическом исследовании влагалищного отделяемого служат признаками биофленочного бактериального вагиноза, характеризующегося рецидивирующим течением.

В исследованиях последних лет показано, что биофленка представляет собой универсальный механизм выживания и формирования резистентности микроорганизмов к лекарственным препаратам. При бактериальном вагинозе биофленка может иметь решающее значение в лечении заболевания. Биофленка провоцирует развитие лекарственной резистентности, более толерантна к различным антибиотикам, что резко ограничивает выбор antimicrobных стратегий<sup>3,5</sup>.

В отечественных и зарубежных клинических рекомендациях метронидазол рассматривается как препарат первой линии терапии бактериального вагиноза. В ряде исследований установлен механизм действия метронидазола на биофленку. При бактериальном вагинозе в биофленке наряду с *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella* spp. присутствует *Fannyhessea vaginae* (*Atopobium vaginae*), являющаяся причиной подавляющего большинства рецидивов. Доказано, что метронидазол оказывает бактерицидное действие, элиминируя *G. vaginalis* и *Prevotella* spp. При этом он не влияет на лактобактерии. В исследовании А. McMillan и соавт. (2011) метронидазол приводил к формированию отверстий в биофленке, но не уничтожал микроорганизмы. Добавление к метронидазолу

пробиотиков с лактобациллами способствует разрушению патогенной биопленки и нормализации биоценоза влагалища<sup>6</sup>.

В настоящее время алгоритм лечения бактериального вагиноза предусматривает использование метронидазола и тинидазола. В соответствии с рекомендациями Минздрава России (2022), лечение бактериального вагиноза проводится метронидазолом 400–500 мг внутрь два раза в день (5–7 дней) или интравагинально (в форме 0,75%-ного геля один раз в день в течение пяти дней). В качестве альтернативной терапии применяют тинидазол 2,0 г перорально один раз в сутки в течение 1–3 дней<sup>7</sup>.

Данные ряда исследований подтверждают эффективность метронидазола и тинидазола при бактериальном вагинозе. По мнению исследователей, бессимптомный бактериальный вагиноз целесообразно лечить во время беременности и перед гинекологическими процедурами. Обсуждается применение пробиотиков у пациенток с нарушением микробиоценоза. При рецидивирующем бактериальном вагинозе рассматривается необходимость обследования на ИППП и поиска иммуносупрессии<sup>2</sup>. По другим данным, применение перорального или интравагинального метронидазола приводит к увеличению количества лактобацилл. Эффект сохраняется в течение месяца после терапии<sup>8</sup>.

Профессор А.М. Савичева отметила, что тинидазол – современный эффективный представитель

<sup>3</sup> Радзинский В.Е., Савичева А.М., Воробьев С.В. и др. Биоценоз влагалища. Норма. Нарушения. Восстановление. М.: StatusPraesens, 2023.

<sup>4</sup> Кира Е.Ф., Савичева А.М. Обзор международных и российских научных данных об использовании Полижинакса для лечения и профилактики неспецифического (анаэробного), кандидозного и смешанного вагинитов. Российский вестник акушера-гинеколога. 2018; 18 (2): 52–64.

<sup>5</sup> Березовская Е.С., Макаров И.О., Гомберг М.А. и др. Биофленки при бактериальном вагинозе. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 7 (2): 34–36.

<sup>6</sup> McMillan A., Dell M., Zellar M.P. et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. Colloids Surf. B. Biointerfaces. 2011; 86 (1): 58–64.

<sup>7</sup> Бактериальный вагиноз. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2022.

<sup>8</sup> Agnew K.J., Hillier S.L. The effect of treatment regimens for vaginitis and cervicitis on vaginal colonization by lactobacilli. Sex. Transm. Dis. 1995; 22 (5): 269–273.

5-нитроимидазолов с выраженным бактерицидным действием на анаэробную флору. Его преимуществами являются более длительный период полувыведения, высокая биодоступность и благоприятный профиль побочных эффектов. Тинидазол характеризуется доказанной эффективностью в отношении основных возбудителей вагинальных инфекций. Включение тинидазола в схему лечения бактериального вагиноза позволяет значительно сократить длительность курса терапии. Показано, что применение тинидазола в составе комбинированной терапии у пациенток с бактериальным вагинозом способствует сокращению длительности лечения и соответственно повышает приверженность лечению<sup>9</sup>. В рекомендациях ISSVD сказано, что вагинальные лекарственные формы для лечения ВВИ сравнимы по эффективности с пероральными препаратами. При этом лечение пероральными препаратами ассоциируется с более серьезными системными побочными эффектами, включая головную боль, тошноту, боль в животе и диарею. Вагинальные уровни концентрации лекарственных веществ, достигаемые при местном лечении, могут быть в 30 раз выше, чем при использовании пероральных препаратов. В результате показатели излечения сравнимы или несколько превышают показатели, полученные при приеме пероральных препаратов. При этом отмечается дополнительное преимущество – меньшее количество побочных эффектов<sup>10</sup>. На современном этапе доказана высокая эффективность комбинированной местной терапии в от-

ношении основных возбудителей вагинальных инфекций. Препарат Гайномакс в форме вагинальных суппозиториев содержит комбинацию действующих веществ – 150 мг тинидазола и 100 мг тиоконазола. Как уже отмечалось, в российских и международных клинических рекомендациях тинидазол рассматривается как препарат для лечения бактериального вагиноза. Он активен в отношении как протозойных возбудителей (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* и *Giardia lamblia*), так и большинства анаэробных бактерий. Тиоконазол – противогрибковое средство с высокой активностью в отношении дрожжеподобных и других грибов, а также бактериальных возбудителей – аэробов (включая *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus* spp.) и анаэробов (*G. vaginalis*, *Bacteroides* и др.). Показаниями к применению препарата Гайномакс являются вульвовагиниты, вызванные возбудителями родов *Candida*, *Trichomonas* и *Gardnerella* (ВВК, трихомонадный вульвовагинит, гарднереллезный вагинит, неспецифический вагинит), а также обусловленные смешанными инфекциями.

Благодаря составу комбинированный препарат Гайномакс обладает максимально широким спектром действия, преимуществом в быстроте наступления бактерицидного эффекта перед другими антибактериальными и антимикотическими средствами. К преимуществам препарата Гайномакс также можно отнести высокий профиль безопасности и возможность использования в двух вариантах: по одному вагинальному суппозиторию на ночь в течение семи дней или два раза в сутки в течение трех дней.

В России зарегистрирован препарат Гайномакс плюс – фиксированная комбинация трех действующих веществ: тинидазола (300 мг), тиоконазола (200 мг) и лидокаина (100 мг). Лидокаин, включенный в состав вагинальных суппозиториев Гайномакс плюс, оказывает локальное анестезирующее действие, обеспечивает быстрое купирование симптомов вульвовагинитов. Следует отметить, что лидокаин включен в европейские клинические рекомендации и перечень самых безопасных и эффективных лекарств, необходимых в системе здравоохранения, Всемирной организации здравоохранения (2019). Кроме того, увеличенные дозы тинидазола и тиоконазола в составе препарата Гайномакс плюс позволили сократить курс лечения, что значительно увеличивает приверженность пациенток терапии. Режим дозирования сократился до одного раза в сутки в течение трех дней. Комбинированный препарат Гайномакс характеризуется высокой эффективностью при вульвовагинитах любой этиологии, выраженным противомикробным, противогрибковым и противовоспалительным действием.

В многоцентровом открытом исследовании оценивали эффективность и безопасность комбинированного лекарственного средства для интравагинального введения при ВВК, бактериальном вагинозе, трихомонадном вагините и смешанных вагинальных инфекциях<sup>11</sup>. Исследование проводилось в шести российских центрах, в нем участвовало 70 пациенток с диагнозом вагинальной инфекции. Пациенткам назначали комбинированный препарат в форме вагинальных суппозиториев,

<sup>9</sup> Ших Е.В., Лазарева Н.Б., Пономаренко Т.М. Короткие курсы антимикробной терапии при бактериальном вагинозе: возможности современной фармакологии. Гинекология. 2022; 24 (4): 271–276.

<sup>10</sup> International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis / Eds. P. Vieira-Baptista, C.K. Stockdale, J. Sobel. Lisbon: Admedic, 2023.

<sup>11</sup> Regidor P.A., Sailer M. Open prospective study to evaluate the efficacy of a new vaginal pessary containing 300 mg tinidazole, 200 mg tioconazole and 100 mg lidocaine with a 3-day regime (Gynomax XL\*) in the treatment of vaginal infections due to bacterial vaginosis, candidiasis and mixed infections. Biomed. J. Sci. Tech. Res. 2019; 12 (5): 1–11.

## XVIII Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

в состав которого входили тинидазол (300 мг), тиокконазол (200 мг) и лидокаин (100 мг). Схема лечения: один раз в день в течение трех дней. За фазой лечения следовала 27-дневная фаза наблюдения. Первичная конечная точка эффективности определялась частотой случаев клинического выздоровления на 10-й день (третий визит) при оценке терапевтического результата. Согласно результатам исследования, полного клинического выздоровления на 10-й и 30-й дни после начала терапии комбинированным препаратом достигли 80,6 и 86,6% пациенток соответственно. Улучшение наступило у 17,9 и 10,4% пациенток соответственно. Отсутствие эффекта зафиксировано только у одной пациентки на 10-й день и у двух – на 30-й день

от начала терапии. Исследование продемонстрировало, что новая доза вагинальных свечей с тиокконазолом и тинидазолом (один раз в день в течение трех дней) эффективна и безопасна при лечении распространенных форм вагинита, в том числе смешанных вагинальных инфекциях. Зарегистрировано уменьшение клинических признаков и симптомов вагинальных инфекций в конце трехдневного лечения (подтверждено через 10 и 30 дней после начала лечения). Отмечалась хорошая переносимость пациентками комбинации тинидазола, тиокконазола и лидокаина, нежелательных явлений не зафиксировано.

В соответствии с современными рекомендациями для лечения смешанных вагинальных инфекций, целесообразно применять

комбинированные интравагинальные препараты, в частности комбинации «метронидазол + миконазол» (Нео-Пенотран), «метронидазол + миконазол + лидокаин» (Нео-Пенотран Форте Л), «тиокконазол + тинидазол» (Гайномакс) и «тиокконазол + тинидазол + лидокаин» (Гайномакс плюс).

В заключение профессор А.М. Савичева еще раз подчеркнула необходимость сотрудничества акушеров-гинекологов и специалистов лабораторной службы при решении вопросов, касающихся женского здоровья. Комплексный мультидисциплинарный подход к ведению пациенток с ВВИ с использованием современных методов диагностики и лечения способствует уменьшению сроков выздоровления и улучшает качество жизни.

### Плохой мазок: обследование и лечение женщин с вульвовагинальным дискомфортом

**П**роблемы диагностики и лечения вульвовагинальных заболеваний в клинической гинекологической практике рассмотрела Ирина Геннадьевна ШЕСТАКОВА, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы. На конкретном примере она продемонстрировала необоснованное назначение терапии здоровой женщине на основании неадекватной интерпретации лабораторных анализов. Женщина обратилась за дополнительной консультацией по поводу лечения, назначенного гинекологом по месту жительства. Жалоб на симптомы вульвовагинита и патологические выделения из влагалища не предъявляла. В рамках рутинного обследования ей провели ряд лабораторных исследований и назначили антибактериальное лечение. Микроскопическое исследование мазка не выполняли.

По результатам ДНК-диагностики, в мазке выявлены бактерии рода *Streptococcus* (*Str. pneumoniae*, *Str. agalactiae*). Бактериологический посев материала из влагалища показал наличие *Enterococcus faecalis*  $10^5$  КОЕ/мл. Лактобактерии не обнаружены.

Комментируя клинический случай, И.Г. Шестакова подчеркнула, что у здоровых женщин в составе вагинального биотопа может присутствовать более тысячи видов микроорганизмов – представителей нормальной и условно-патогенной микрофлоры. Главный критерий нормы в репродуктивном возрасте – доминирование лактобацилл. Сегодня диагностика ВВИ должна быть направлена не только на поиск отдельных возбудителей ИППП, но и на комплексную оценку микробиоценоза урогенитального тракта женщины. В представленном клиническом случае пациентке рекомендовали исследование вагинальной микрофлоры методом ПЦР Флороценоз. Результаты исследования показали

превалирование *Lactobacillus* в микробиоценозе влагалища ( $10^7$ – $10^9$  КОЕ/мл). Таким образом, необходимости в назначении пациентке антибактериального лечения не было.

Знание современных подходов к диагностике патологических состояний биоценоза влагалища позволяет клиническим врачам избегать ошибок при ведении пациенток с подозрением на ВВИ. Как уже отмечалось, увеличение объема выделений необязательно служит признаком заболевания и не требует незамедлительного назначения терапии. Изменения влагалищной микрофлоры в отсутствие симптомов также не требуют лечения. Как известно, использование гормональных контрацептивов способствует поддержанию эубиоза влагалища. Эксперты ISSVD не рекомендуют устанавливать окончательный диагноз вагинита без лабораторного обследования. При этом нормальный уровень pH не исключает наличия вагинита. Один из первых шагов диагностики вульвовагинита – микроскопия влагалищного мазка. Кроме того, можно использовать валидированные методы

амплификации нуклеиновых кислот<sup>10</sup>.

Необходимо помнить, что при интерпретации результатов микроскопического исследования мазка диагностическое значение имеет не общее количество лейкоцитов, а их процентное соотношение. Отклонение от нормы в результатах микроскопии в отсутствие клинических симптомов не является основанием для немедленного назначения лечения. Необходимо провести дополнительные исследования, в частности методом ПЦР в режиме реального времени. Сложность ведения пациенток с вульвовагинитами заключается в том, что у них даже после успешного лечения остается риск рецидива заболевания. При этом риск рецидивирующего течения ВВИ напрямую зависит от приверженности лечению. Как показывают опросы, более половины пациенток с вагинитом и вагинозом завершают лечение досрочно после купирования симптомов заболевания. Большинство прекращают лечение на третий день.

Очевидно, более короткие курсы применения эффективных комбинированных лекарственных препаратов способствуют снижению риска рецидивов, сохранению приверженности лечению пациенток с вульвовагинальными заболеваниями, повышению качества жизни.

На протяжении ряда лет в отечественной клинической практике применяют препарат Гайномакс, содержащий комбинацию тиоконазола и тинидазола. В состав препарата Гайномакс плюс входят действующие вещества с доказанной клинической эффективностью – тиоконазол, тинидазол в более высоких дозах, а также местный анестетик лидокаин. Интравагинальное применение комбинированного препарата Гайномакс плюс пациентками

с вульвовагинитами различной этиологии позволяет не только избежать системной терапии, но и значительно сократить срок лечения. Препарат применяют по одному вагинальному суппозиторию перед сном в течение трех дней. Показаниями к его назначению являются вульвовагиниты: бактериальный, кандидозный, трихомонадный и/или в ассоциации со смешанной флорой, чувствительной к компонентам препарата, а также неспецифический вагинит. В ряде исследований анализировали эффективность комбинированного препарата Гайномакс плюс. На фоне терапии препаратом Гайномакс плюс полного клинического выздоровления достигло большинство пациенток (80,6%) на 10-й день после начала курса терапии. Купирование симптомов заболевания отмечалось ко второму-третьему дню лечения. Доказано, что Гайномакс плюс – высокоэффективное и безопасное средство для лечения ВВИ. Кроме того, терапия препаратом Гайномакс плюс не ассоциируется с развитием нежелательных явлений<sup>11</sup>. В соответствии с рекомендациями отечественных и международных экспертов по диагностике и лечению ВВК, обнаружение *Candida spp.* в отсутствие жалоб не требует лечения. Необходимо классифицировать ВВК по степени тяжести и осложнениям. Основной диагностики ВВК служит микроскопия влажной мазки. Культуральное исследование (посев) остается золотым стандартом диагностики, особенно в случаях рецидива и тяжелого течения ВВК<sup>10</sup>.

В схемы лечения ВВК входят азолы. Лечение пероральными и интравагинальными азолами устраняет симптомы и приводит к отрицательным результатам культуральных исследований у подавляющего большинства

пациенток. При этом стандартные однократные курсы препаратов из группы азолов так же эффективны, как длительные курсы<sup>12</sup>. Одним из эффективных азолов в составе комбинированных препаратов для интравагинального применения считается тиоконазол. Он характеризуется доказанным бактерицидным и фунгицидным действием. Преимуществом тиоконазола является быстрый фунгицидный эффект. В течение часа после применения тиоконазола у пациенток с ВВК отмечается уменьшение и впоследствии полное купирование симптомов, таких как зуд и раздражение<sup>13</sup>.

По словам докладчика, клинический опыт также свидетельствует о высокой эффективности комбинированных препаратов Гайномакс и Гайномакс плюс. Так, использование Гайномакса плюс у пациенток с аэробным вагинитом и выявленной стрептококковой микрофлорой позволяет быстро купировать проявления зуда и раздражения. В отличие от системной терапии Гайномакс плюс в форме вагинальных суппозиториях оказывает точечное воздействие на локальное воспаление и инфекцию вульвовагинального тракта в отсутствие сопутствующих побочных эффектов.

Что касается бактериального вагиноза, микроскопия мазка остается наиболее рутинным и надежным методом диагностики. Основные цели терапии – облегчение симптомов, профилактика инфекционных осложнений, в том числе перед хирургическими вмешательствами, снижение риска заболеваемости ИППП. Схема лечения бактериального вагиноза включает применение метронидазола перорально или интравагинально, клиндамицина интравагинально. К альтернативной схеме лечения относят использование тинидазола.

<sup>12</sup> Sherrard J., Wilson J., Donders G., et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int. J. STD AIDS. 2018; 29 (13): 1258–1272.

<sup>13</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гайномакс. Регистрационный номер ЛП-000007.



Следует отметить, что в течение года у половины пациенток развиваются рецидивы бактериального вагиноза, несмотря на успешное лечение. Причины – реинфекция, недостаточное подавление избыточного роста условно-патогенных микроорганизмов, недостаточное восстановление популяции лактобацилл<sup>12</sup>. В рамках комплексного лечения рецидивирующих вульвовагинальных инфекций, в том числе бактериального вагиноза, можно использовать пробиотики, как интравагинальные, так и пероральные. В исследовании оценивали эффективность пероральных пробиотиков (*Lactobacillus rhamnosus*,

*L. fermentum*) при бактериальном вагинозе. Показано, что у 37% женщин с бессимптомным бактериальным вагинозом при пероральном применении пробиотиков в течение 60 дней достоверно восстанавливается микрофлора влагалища<sup>14</sup>. Для поддержания нормальной микрофлоры влагалища эффективны мультипробиотики, содержащие лактобактерии и бифидобактерии. В современных формах пероральных мультипробиотиков пробиотические микроорганизмы сохраняют стабильность и жизнеспособность при комнатной температуре в течение всего срока годности.

Подводя итог, И.Г. Шестакова подчеркнула, что симптомы вульвовагинального дискомфорта и выделения крайне неспецифичны. При диагностике в первую очередь следует исключить ВВК, бактериальный вагиноз, смешанный вагинит и ИППП. Определение pH влагалища – единственный наиболее важный первоначальный тест, позволяющий предположить диагноз. Микробиологический посев имеет смысл при рецидивирующем ВВК. Микроскопия мазка, тесты на ИППП и ПЦР в режиме реального времени позволяют подтвердить диагноз и выбрать адекватное лечение.

### Эффективные режимы дозирования средств для лечения вульвовагинальных инфекций

По словам Евгении Валерьевны ШИХ, д.м.н., профессора, директора Института профессионального образования, заведующей кафедрой клинической фармакологии и преподавательницы внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, при ВВИ огромное значение имеет выбор метода терапии. Большую роль в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта играет антибиотикотерапия. В связи с неуклонным ростом антибиотикорезистентности микроорганизмов в мире вопросы применения антибиотиков в широкой клинической практике приобретают все большую актуальность. Ранее считалось, что резистентность микроорганизмов к лекарственным препаратам обусловлена прежде всего бесконтрольным

назначением и использованием антибактериальных средств. Полученные в последние годы данные указывают на то, что причинами распространения антибиотикорезистентности могут быть факторы, не зависящие от человека. Сегодня известно, что устойчивость к антибиотикам развилась задолго до использования этих средств. Многие бактерии несут гены резистентности для защиты от антибиотиков, продуцируемых грибами и другими бактериями. Более того, антибиотикорезистентность микроорганизмов может развиваться у человека, принимающего антибиотики впервые. Это можно объяснить тем, что основным источником антибиотикорезистентности являются продукты питания животного происхождения. В животноводческой промышленности с целью профилактики болезней животных иногда применяются корма, содержащие антибиотики<sup>15</sup>.

Следует отметить, что в рамках стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в России в 2022 г. принят закон, запрещающий организациям, занимающимся разведением, выращиванием, содержанием животных, добавлять в корма антимикробные препараты в отсутствие ветеринарных рецептов или специальных требований.

Современная схема стандартного лечения ВВИ на первом этапе предусматривает использование антибактериальных препаратов (5-нитроимидазолов, клиндамицина). Клиндамицин оказывает бактериостатическое действие и только при высоких концентрациях – бактерицидное. В ряде случаев при ВВИ используют неомицина сульфат, входящий в группу аминогликозидов, и полипептид полимиксин, которые также характеризуются бактериостатическим эффектом. Как правило, бактерицидное действие на фоне применения данных препаратов наступает при

<sup>14</sup> Reid G., Charbonneau D., Erb J., et al. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2003; 35 (2): 131–134.

<sup>15</sup> Ручко Е.Н., Плешакова В.И. Гены антибиотикорезистентности как проблема XXI века: сборник трудов конференции. Фундаментальные и прикладные исследования по приоритетным направлениям биоэкологии и биотехнологии. Материалы V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Ульяновск, 20 мая 2022 г.). Чебоксары: ИД «Среда», 2022; 90–93.

высоких концентрациях действующего вещества.

В сравнительных исследованиях изучали эффективность и безопасность клиндамицина и метронидазола при ВВИ. Применение клиндамицина при бактериальном вагинозе оказалось эквивалентным использованию метронидазола. В исследовании сравнивали эффект от применения 2%-ного крема клиндамицина в течение семи дней перед сном, суппозиториями клиндамицина 100 мг ежедневно в течение трех дней и перорального клиндамицина 500 мг два раза в день ежедневно в течение семи дней с терапией метронидазолом 500 мг ежедневно в течение семи дней или местным применением метронидазола в форме геля ежедневно. Установлено, что по сравнению с метронидазолом на фоне применения клиндамицина увеличивается риск развития нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также чрезмерного роста *Candida spp.*<sup>16</sup> Сегодня среди международной медицинской общественности превалирует мнение о нецелесообразности немедленного назначения антибактериального препарата женщинам, у которых впервые возникла вагинальная инфекция. Кроме того, особое внимание уделяется не только оценке эффективности антибиотиков у пациентки с ВВИ, но и анализу отдаленных последствий антибиотикотерапии. Не секрет, что отдаленные последствия применения антибиотиков заключаются в негативном влиянии на состав естественной микробиоты, прежде всего на жизнедеятельность и рост лактобацилл. Поэтому после антибиотикотерапии рецидивы

ВВИ встречаются чаще, чем при использовании других групп лекарственных препаратов.

Проблемы при лечении ВВИ связаны с высокой частотой микстинфекций. В связи с этим при лечении ВВИ смешанной этиологии предпочтение отдается комбинированным препаратам для интравагинального применения с широким спектром противомикробного действия.

На современном фармацевтическом рынке представлен широкий круг комбинированных препаратов для лечения ВВИ. Их объединяет общий принцип комбинаций действующих веществ, характеризующихся активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий, а также грибов. Таким образом, любое комбинированное средство для лечения ВВИ содержит противомикробный и противогрибковый компоненты.

Гайномакс и Гайномакс плюс – комбинированные препараты с противогрибковым, противопротозойным и антибактериальным действием, содержащие тиоконазол и тинидазол в разных дозах. Благодаря активным действующим веществам в их составе препараты Гайномакс и Гайномакс плюс характеризуются широким спектром действия против возбудителей инфекций нижних отделов половых путей. Преимуществами этих препаратов перед другими противомикробными средствами являются отсутствие влияния на лактобактерии в генитальной микрофлоре и форма доставки лекарственного препарата. В качестве основы суппозиториями Гайномакс и Гайномакс плюс применяется вспомогательное вещество витепсол (смесь жир-

ных кислот). При использовании под воздействием температуры тела суппозитории приобретают кремообразную консистенцию, способствуя увлажнению влагалища.

Тинидазол направленно уничтожает патогенную микрофлору, эффективен против протозойных возбудителей и большинства анаэробных бактерий. При этом тинидазол способствует сохранению лактобактерий<sup>17</sup>.

Препарат Гайномакс плюс отличается от препарата Гайномакс повышенным содержанием тиоконазола (200 мг) и тинидазола (300 мг), а также наличием в его составе лидокаина (100 мг)<sup>18</sup>. Фармакокинетические особенности компонентов препарата Гайномакс плюс обеспечивают высокую клиническую эффективность при коротком курсе применения.

Тинидазол по сравнению с другими препаратами своей группы характеризуется более длительным периодом выведения и более высокими плазменными концентрациями через шесть часов после приема. Кроме того, тинидазол отличается более благоприятным профилем безопасности.

Противогрибковый компонент препарата Гайномакс плюс тиоконазол отличается от других противогрибковых препаратов способностью повреждать клеточные мембраны грибов как в фазе активного роста клеток, так и в стационарной фазе. Фунгицидный эффект тиоконазола, не зависящий от фазы роста клеток грибов, имеет важное клиническое значение<sup>19</sup>.

В соответствии с международной программой клинических исследований по эффективности и безопасности тиоконазо-

<sup>16</sup> Menard J.-P. Antibacterial treatment of bacterial vaginosis: current and emerging therapies. Int. J. Womens Health. 2011; 3: 295–305.

<sup>17</sup> Neut C., Verrière F., Nelis H.J., Coenye T. Topical treatment of infectious vaginitis: effects of antibiotic, antifungal and antiseptic drugs on the growth of normal vaginal lactobacillus strains. Open J. Obstet. Gynecol. 2015; 5: 173–180.

<sup>18</sup> Инструкция по применению препарата Гайномакс плюс. Регистрационный номер ЛП-007796.

<sup>19</sup> Lefler E., Stevens D.A. Inhibition and killing of *Candida albicans* in vitro by five imidazoles in clinical use. Antimicrob. Agents Chemother. 1984; 25 (4): 450–454.

## XVIII Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

ла при лечении ВВК, увеличение продолжительности лечения тиоконазолом до шести или 14 дней не приводит к значимому повышению частоты излечения в сравнении с трехдневными курсами терапии. Трехдневный режим терапии тиоконазолом значительно превосходит по эффективности трех- и шестидневные режимы с использованием других имидазолов. Это обусловлено его фармакокинетическими параметрами<sup>20</sup>. Профессор Е.В. Ших отметила, что большинство женщин с ВВИ не завершают курс рекомендованной терапии. При купировании клинических симптомов они прекращают лечение. Поэтому при выборе терапии предпочтение

следует отдавать комбинированным препаратам с минимальной продолжительностью курсового приема. Это увеличит комплаентность больных и позволит достигнуть долгосрочных результатов лечения.

Международная стратегия профилактики рецидивов инфекций вульвовагинального тракта заключается в применении пероральных пробиотиков. Использование интравагинальных пробиотиков рассматривается исключительно как заместительная терапия. Показано, что применение пероральных пробиотиков снижает частоту рецидивов в 2,6 раза при бактериальном вагинозе и в 3,4 раза при ВВК<sup>21</sup>.

Гайномакс и Гайномакс плюс — комбинированные препараты с противогрибковым, противопротозойным и антибактериальным действием, содержащие тиоконазол и тинидазол в разных дозах. Благодаря активным действующим веществам в их составе препараты Гайномакс и Гайномакс плюс характеризуются широким спектром действия против возбудителей инфекций нижних отделов половых путей. Преимуществами этих препаратов перед другими противомикробными средствами являются отсутствие влияния на лактобактерии в генитальной микрофлоре и форма доставки лекарственного препарата

### Возможности терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с вирусом папилломы человека в условиях клинической практики. Новые данные исследования ЦЕРЕРА (2024)

Вторую часть секционного заседания открыла Анна Генриховна КЕДРОВА, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Академии последипломного образования, заведующая отделением онкологии Федерального научно-клинического центра ФМБА России, сообщением о возможностях терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN), ассоциированной с вирусом папилломы человека (ВПЧ), в клинической практике. Она отметила, что в России в 2023 г. выявлено более 15,5 тыс. больных инвазивным раком шейки матки, почти 32% со стадиями III–IV. В этой группе оказались пациентки,

которые ранее получали лечение по поводу дисплазии, но контроль за которыми был упущен. Сегодня 12–15% плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки тяжелой степени (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) ассоциируются с рецидивом заболевания и неблагоприятным прогнозом в отсутствие контроля и повторных операций. Поиск возможностей для снижения частоты рецидивов дисплазии шейки матки и улучшения результатов первичного лечения повреждения эпителия шейки матки остается крайне актуальным<sup>22</sup>.

В связи с ростом выявляемых предраковых и раковых процессов в шейке матки ключевое

значение имеет повышение эффективности лечения заболеваний, ассоциированных с ВПЧ. Наиболее эффективными в терапии ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки признаны препараты, воздействующие на основные звенья патогенеза диспластических процессов. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований показали, что дииндолметан (ДИМ) обладает множественной противоопухолевой активностью, воздействуя на патогенез CIN и механизмы канцерогенеза. Под воздействием ДИМ происходят избирательный апоптоз и регуляция метаболитов эстрогенов, снижается выраженность воспаления, окислительного стресса. ДИМ способствует подавлению пролиферации опухолевых клеток, блокированию ангиогенеза и процессов метастазирования<sup>23</sup>. В последние годы доказаны

<sup>20</sup> Henderson J.T., Neilson W., Wilson A.B., Jevons S. Tioconazole in the treatment of vaginal candidiasis. An international clinical research program. *Gynakol. Rundsch.* 1983; 23 (Suppl. 1): 42–60.

<sup>21</sup> Russo R., Superti F., Karadja E., De Seta F. Randomised clinical trial in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses.* 2019; 62 (4): 328–335.

<sup>22</sup> Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024.

<sup>23</sup> Maruthanila V.L., Poornima J., Mirunalini S. Attenuation of carcinogenesis and the mechanism underlying by the influence of indole-3-carbinol and its metabolite 3,3'-diindolylmethane: a therapeutic marvel. *Adv. Pharmacol. Sci.* 2014; 2014: 832161.

эффективность и безопасность применения ДИМ в лекарственной форме «суппозитории вагинальные» (Цервикон®-ДИМ). Препарат Цервикон®-ДИМ в качестве действующего вещества содержит ДИМ. Выпускается в лекарственной форме вагинальных суппозиториях. Эффективность препарата Цервикон®-ДИМ подтверждена в клинических исследованиях. В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании изучали эффективность и безопасность препарата Цервикон®-ДИМ в форме вагинальных суппозиториях в лечении CIN. В исследовании участвовало 160 пациенток в возрасте 18–45 лет с CIN I–II. Пациенток рандомизировали на группы препарата Цервикон®-ДИМ интравагинально в дозе 200 мг/сут (по одному суппозиторию два раза в сутки) и плацебо. Длительность лечения составила три месяца. Данные гистологического исследования подтвердили регрессию CIN I–II на фоне применения суппозиториях Цервикон®-ДИМ два раза в день в течение трех месяцев у 87,3% пациенток. Эрадикация ВПЧ зарегистрирована в 70% случаев. Показано, что препарат Цервикон®-ДИМ способствует элиминации ВПЧ, а также регрессу неопластических процессов шейки матки слабой и умеренной степени (CIN I–II)<sup>24</sup>. Профессор А.Г. Кедрова представила результаты исследования ЦЕРЕРА (2024), в котором оценивали влияние ДИМ в форме вагинальных свечей на течение CIN у пациенток с ассоциированной ВПЧ-инфекцией в условиях реальной клинической практики<sup>25</sup>. Исследование проводилось в десяти российских городах, в нем участвовали 140 пациенток

в возрасте старше 18 лет с положительным тестом на ВПЧ, плоскоклеточным интраэпителиальным поражением шейки матки низкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL) и более тяжелыми повреждениями эпителия (HSIL), требовавшими проведения эксцизионной биопсии. Из них 92 пациентки имели LSIL, 48 пациенток – HSIL. Все пациентки получали лечение препаратом Цервикон®-ДИМ в течение шести месяцев. Пациенткам с HSIL назначали Цервикон®-ДИМ после эксцизии.

Результаты терапии оценивали через три и шесть месяцев. Первичной целью исследования была оценка влияния препарата Цервикон®-ДИМ на цитологические и клинические признаки LSIL/HSIL, вторичной – оценка влияния препарата на инфекцию ВПЧ и безопасности терапии препаратом Цервикон®-ДИМ.

В рамках исследования пациенткам была выполнена расширенная кольпоскопия с фотофиксацией, цитологическое исследование (тест Папаниколау или жидкостная цитология с поверхности шейки матки). Анализировали цитологический исход – динамику LSIL/HSIL по результатам повторного цитологического исследования, клинический исход после окончания терапии – состояние шейки матки по мнению исследователя.

Кроме того, в ходе исследования проводили качественный тест на ВПЧ (не менее 14 онкогенных вирусов) и анализировали данные о безопасности терапии.

Анализ результатов исследования показал, что применение препарата Цервикон®-ДИМ в форме вагинальных свечей

приводит к цитологической регрессии во всех группах CIN. По данным цитологического и клинического исследований, за шесть месяцев наблюдения ни у одной пациентки не зафиксировано прогрессирования заболевания (переход на более выраженную стадию неоплазии). В группе LSIL полный цитологически подтвержденный регресс заболевания наблюдался у 80% пациенток. В группе HSIL после эксцизии и лечения ДИМ в форме вагинальных свечей отмечалась полная цитологическая регрессия (нормальная цитологическая картина) у 100% пациенток.

Клиническая оценка эффективности через шесть месяцев лечения препаратом Цервикон®-ДИМ продемонстрировала полную регрессию дисплазии в группе пациенток с LSIL в 78% случаев, в группе HSIL – в 84% случаев. По данным расширенной кольпоскопии с фотофиксацией, на фоне лечения у 78–84% женщин с LSIL/HSIL наблюдалась положительная динамика состояния шейки матки.

По словам докладчика, в исследовании эффективности терапии ДИМ в форме вагинальных свечей и ее влияния на течение интраэпителиальных поражений у пациенток с ассоциированной ВПЧ-инфекцией в условиях обычной клинической практики выявлен ряд проблем. Не во всех случаях результаты цитологического обследования совпадали с результатами расширенной кольпоскопии. У части пациенток с LSIL, по результатам расширенной кольпоскопии, наблюдалась частичная регрессия, тогда как, по результатам цитологии, сохранялась патологическая картина (клетки плоского эпителия с атипией неясного

<sup>24</sup> Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN 1–2). Акушерство и гинекология. 2018; 9: 91–98.

<sup>25</sup> Отчет исследования от 17.04.2024. Влияние препарата Цервикон®-ДИМ на течение цервикальной интраэпителиальной неоплазии у пациенток с ассоциированной ВПЧ-инфекцией в условиях обычной клинической практики (ЦЕРЕРА).

XVIII Общероссийский семинар  
«Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

значения – atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS/LSIL). Сопоставление цитологической и клинической оценки эффективности лечения препаратом Цервикон®-ДИМ показало необходимость проведения комплексной диагностики (ВПЧ-тест, цитологическое исследование мазка). Кроме того, в реальной практике не у всех пациенток с HSIL через три и даже шесть месяцев после эксцизии выполнялся контроль цитологии.

Применение препарата Цервикон®-ДИМ у пациенток после эксцизионной биопсии способствует снижению

выраженности воспалительного процесса, заживлению и восстановлению слизистой оболочки шейки матки, а также ускорению элиминации ВПЧ.

Завершая выступление, профессор А.Г. Кедрова подчеркнула, что результаты исследования ЦЕРЕРА позволили сделать вывод о положительном влиянии препарата Цервикон®-ДИМ в форме вагинальных свечей на течение цервикальной интраэпителиальной неоплазии у пациенток с ассоциированной ВПЧ-инфекцией. Показано, что комплексное лечение пациенток с HSIL, включающее эксцизию и лекарственную терапию Цервикон®-ДИМ,

позволяет достигать 100%-ного цитологического результата. Применение препарата при LSIL обоснованно, поскольку обеспечивается достижение высокого уровня регрессии неоплазии. Важно, что применение препарата Цервикон®-ДИМ приводит к элиминации инфекции ВПЧ у 80% пациенток через шесть месяцев терапии. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения противовирусного эффекта ДИМ в форме вагинальных свечей у пациенток с ВПЧ-ассоциированной интраэпителиальной неоплазией различной степени тяжести.

**Ошибки в диагностике и терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии**

**Н**аиболее распространенные ошибки в диагностике и терапии CIN, встречающиеся в реальной клинической практике, подробно рассмотрела Ольга Евгеньевна СЕМИОШИНА, к.м.н., врач акушер-гинеколог гинекологического отделения клинико-диагностического центра «Мединцентр» ГлавУпДК при МИД России, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Она отметила, что сегодня самая главная ошибка – недостаточные меры профилактики рака шейки матки (РШМ). Первичная профилактика должна включать раннее выявление факторов риска развития РШМ, прежде всего ВПЧ, и проведение противовирусной вакцинации. Вторичная профилактика направлена на раннюю диагностику и лечение предраковых поражений шейки матки. В нашей стране в связи с ограниченной эффективностью скрининговых мероприятий, отсутствием массовой вакцинации против ВПЧ

по-прежнему отмечается тенденция к росту новых случаев РШМ, в том числе у женщин репродуктивного возраста. Кроме того, в последние годы наблюдается увеличение частоты случаев РШМ в преинвазивной стадии (*cancer in situ*).

На этапе ранней диагностики CIN значение имеет качество исследований биологического материала из шейки матки. Однако забор традиционных цитологических мазков выполнен неадекватно примерно в 10% случаев, что в 70–90% случаев объясняется неправильным взятием и подготовкой материала, в 10–30% – ошибочной интерпретацией цитологических данных. Получается, что традиционный цитологический мазок дает до 40% ложноотрицательных результатов. На результаты традиционного цитологического исследования влияет множество факторов, в том числе уровень квалификации врачей и сотрудников цитологических лабораторий.

Жидкостная цитология – усовершенствованный метод цитологического исследования, позволяющий оценить состояние шейки

матки. Преимуществом жидкостной цитологии является возможность выполнения молекулярных тестов, в частности на ВПЧ. Без сомнений, адекватная интерпретация результатов исследований основана на высоком уровне профессионализма и клиническом мышлении специалистов. К некорректируемым причинам гиподиагностики в цитологических мазках относят:

- тип зоны трансформации (неполная видимость и возрастное смещение в цервикальный канал);
  - вовлеченность в неопластический процесс эндоцервикальных крипт и их преимущественное поражение в отсутствие эктопии;
  - существование на одной шейке разных степеней повреждений – сочетанные или полиморфные поражения.
- Причины ошибок цитологических методов диагностики, поддающиеся корректровке:
- недостаточное количество собранного материала;
  - отсутствие в мазке материала из цервикального канала;
  - неравномерное распределение материала по стеклу;
  - квалификация цитолога;
  - выраженное сопутствующее воспаление.

При интерпретации результатов цитологических исследований надо учитывать, что реактивные изменения при воспалении способны имитировать картину неоплазии за счет схожести клеточной трансформации.

Согласно клиническим рекомендациям, выполнение молекулярно-биологического исследования отделяемого из цервикального канала на всю группу ВПЧ высокого канцерогенного риска с целью выявления группы предрака и РШМ показано в качестве скринингового метода всем женщинам в возрасте 30–65 лет – каждые пять лет у ВПЧ-отрицательных, каждый год у ВПЧ-положительных пациенток. ВПЧ-диагностика показана пациенткам с цитологическим заключением ASCUS (клетки плоского эпителия с атипией неясного значения), ASC-H (клетки плоского эпителия с атипией неясного значения, не исключающие наличия высокой степени интраэпителиальных изменений), LSIL, HSIL независимо от возраста, а также в качестве постлечебного мониторинга.

Одним из основных факторов риска РШМ являются ВПЧ 16-го и 18-го типов. В отношении всех остальных типов ВПЧ значение имеет вирусная нагрузка.

Кольпоскопия остается одним из наиболее распространенных и доступных методов обследования шейки матки и влагалища. В основе метода лежит визуальная оценка состояния эпителия шейки матки. Показаниями к кольпоскопическому исследованию служат:

- ✓ наличие подозрительных визуальных аномалий;
- ✓ аномальные результаты цитологического исследования – ASCUS на фоне ВПЧ высокого канцерогенного риска, ASC-H, LSIL, HSIL;
- ✓ все инфицированные ВПЧ 16-го и/или 18-го типов независимо от результатов цитологии.

Кольпоскопию проводят с целью выбора места и метода биопсии шейки матки для верификации диагноза. Биопсию шейки матки выполняют строго под контролем кольпоскопа.

По словам О.Е. Семиошиной, выявление в ходе диагностики воспалительного процесса в шейке матки служит поводом для проведения дополнительных исследований. При выявлении ВВИ осуществляют saniрующие мероприятия.

Комбинированный препарат Гайномакс плюс, содержащий тинидазол, тиоконазол и лидокаин, продемонстрировал высокую эффективность в лечении ВВИ различной этиологии, включая смешанные инфекции. Результаты многочисленных исследований подтверждают эффективность препарата Гайномакс плюс при ВВИ и позволяют рекомендовать его пациенткам для санации и снижения выраженности воспаления в шейке матки.

Биопсия шейки матки является одним из видов гистологических исследований в современной гинекологии. С помощью биопсии шейки матки удается обнаружить признаки дисплазии на ранних стадиях, что открывает возможности для эффективного лечения.

Для дифференциальной диагностики степени тяжести поражений шейки матки значение имеет иммуноцитохимическое исследование на онкобелки p16/Ki67. Повышение экспрессии p16/INK4a применительно к РШМ рассматривается как косвенный признак интеграции ВПЧ высокого риска в геном и трансформации эпителиальных клеток. Положительная экспрессия p16 и Ki67 при ASCUS, ASC-H, LSIL предполагает высокую вероятность HSIL. Иммуноцитохимическое исследование является дополнительным морфологическим методом.

Докладчик подчеркнула, что ВПЧ-инфекция спонтанно элиминируется в течение 18–36 месяцев в некоторых случаях без развития CIN. В связи с этим молодым и/или планирующим беременность пациенткам с морфологически подтвержденным диагнозом LSIL рекомендована выжидательная тактика с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки в течение 18–24 месяцев в виде цитологического контроля один раз в шесть месяцев и ВПЧ-тестирования один раз в год<sup>26</sup>.

Как известно, ВПЧ является блокаторм генов противоопухолевой защиты. Гиперметилирование, выключение опухоль-супрессорных генов, обнаруживается у женщин с интраэпителиальными поражениями шейки матки, причем уровень выключенных генов прямо пропорционален тяжести поражения. ДИМ способен деметилировать выключенные гены и восстановить соотношение метаболитов эстрадиола в пользу необходимых 2-гидроксиэстронов.

Сегодня имеется возможность таргетного влияния на патологические процессы в шейке матки. Цервикон®-ДИМ – единственный в России лекарственный препарат с прямым показанием – лечение дисплазии шейки матки. Препарат ускоряет элиминацию ВПЧ-инфицированных клеток, обладает противоопухолевой активностью, значительно повышает вероятность регрессии дисплазии шейки матки. Препарат Цервикон®-ДИМ включен в клинические рекомендации по диагностике и лечению CIN (2020)<sup>26</sup>. С целью лечения дисплазии шейки матки препарат Цервикон®-ДИМ применяют интравагинально по одному суппозиторию два раза в день. Длительность курса – 3–6 месяцев. Продолжительность курса

<sup>26</sup> Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации. М., 2020.



XVIII Общероссийский семинар  
«Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

определяется динамикой клинико-лабораторных показателей. Минимальный курс составляет три месяца.

После трехмесячного курса лечения препаратом Цервикон®-ДИМ и обследования пациенток с LSIL через 12 месяцев отмечаются нормализация кольпоскопической картины (83% случаев), цитологически подтвержденное отсутствие LSIL в цервикальных биоптатах (98,3%), элиминация ВПЧ высокого риска (91,5%)<sup>27</sup>.

Таким образом, применение препарата Цервикон®-ДИМ положительно отражается на динамике цитологической и кольпоскопической картины, приводит к регрессии репликации ВПЧ как основной причины неопластических процессов в шейке матки.

Цервикон®-ДИМ не следует применять одновременно с местными препаратами для интравагинального введения, содержащими антисептики-окислители (перманганат калия, йод, перекись водорода). При одновременном применении препарата Цервикон®-ДИМ с вагинальным кольцом не исключено повреждение последнего. Перед использованием препарата Цервикон®-ДИМ важно убедиться в отсутствии у пациентки инфекций мочеполовой системы в фазе активного воспаления (за исключением ВПЧ) или провести соответствующее лечение. Препаратом выбора при ВВИ является Гайномакс плюс, позволяющий в течение непродолжительного периода времени вылечить вагинальную инфекцию и купировать симптомы воспаления.

Механизм действия препарата Цервикон®-ДИМ отличается от такового противовирусных препаратов и иммуномодуляторов. Это единственный лекарственный

препарат, непосредственно воздействующий на патогенез CIN. Цервикон®-ДИМ характеризуется высокой местной доступностью и подтвержденной гистологической эффективностью в регрессии дисплазии шейки матки.

О.Е. Семиошина прокомментировала реальные клинические случаи пациенток с CIN различной степени. Она отметила, что назначение препарата Цервикон®-ДИМ позволяет уменьшить площадь и степень поражения шейки матки. Так, после двух месяцев терапии препаратом Цервикон®-ДИМ у пациентки с LSIL регрессировали патологические изменения в шейке матки и полностью исчезла необходимость применения эксцизионной методики.

Как известно, в целях профилактики прогрессирования при сохранении поражений, соответствующих CIN I, более 18–24 месяцев рекомендуется деструктивное или эксцизионное лечение. Однако проведение деструкции возможно только при первом типе зоны трансформации, у женщин до 35 лет с отсутствием аномалий в мазках из цервикального канала, минимальными рисками поражения эндоцервикальных крипт, а также при соответствии результатов цитологического, кольпоскопического и патолого-анатомического исследований. В остальных случаях, равно как и при сохранении CIN I, даже у пациенток в возрасте моложе 24 лет показана эксцизия. Согласно европейским стандартам качества лечения CIN, эксцизия предпочтительна в связи с возможностью лучшей гистологической оценки материала<sup>28</sup>. Женщинам старше 40 лет с CIN I в биоптате эктоцервикса рекомендовано проводить

петлевою эксцизию зоны трансформации из-за риска синхронных тяжелых поражений, скрытых в канале, длительной персистенции ВПЧ высокого риска. При HSIL целесообразно проводить хирургическое лечение – электроэксцизию шейки матки или конизацию в зависимости от зоны трансформации с последующим выскабливанием цервикального канала для исключения злокачественного процесса.

Докладчик подчеркнула, что частой ошибкой при ведении пациенток после эксцизии является отсутствие гистологического заключения и информации о статусе краев резекции. Неадекватная оценка краев резекции в дальнейшем может затруднить определение причины возникновения рецидивов после вмешательства, обусловленных нерадикальностью операции.

С внедрением интравагинального препарата Цервикон®-ДИМ появилась возможность эффективной профилактики рецидивов у пациенток с CIN после применения эксцизионных методик. Назначение вагинальных свечей с ДИМ пациенткам с HSIL после хирургического лечения предотвращает развитие рецидива заболевания и позволяет избежать повторных эксцизионных вмешательств.

В заключение О.Е. Семиошина подчеркнула, что для снижения риска рецидивов после лечения HSIL важно снизить вирусную нагрузку на доэксцизионном этапе, провести адекватное удаление всей зоны трансформации в пределах здоровой ткани с оценкой краев резекции и использовать таргетную терапию интравагинальным препаратом, в состав которого входит дииндолилметан. ♡

<sup>27</sup> Куценко И.И., Боровиков И.О., Горринг Х.И. и др. Опыт клинического применения дииндолилметана в лечении ассоциированного с вирусом папилломы человека цервикального поражения низкой степени. Медицинский совет. 2020; 3: 25–31.

<sup>28</sup> NHS Cervical Screening Programme Colposcopy and Programme Management NHSCSP Publication number 20 Third Edition March 2016 // [www.gov.uk/topic/population-screening-programmes](http://www.gov.uk/topic/population-screening-programmes).

## Воспалительные заболевания органов малого таза: комплексный подход к повышению эффективности терапии. Что кроме антибиотиков?



На форуме прозвучал доклад профессора РАН, д.м.н., профессора, заведующей отделом гинекологии и эндокринологии, руководителя Центра инновационных методов диагностики и терапии эндометриоза Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, профессора кафедры акушерства и гинекологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, президента Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа (Санкт-Петербург) Марии Игоревны ЯРМОЛИНСКОЙ. Она рассказала о современных подходах к диагностике и лечению воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и методах повышения эффективности терапии в комплексном лечении ВЗОМТ.

Исходя из современных представлений, ВЗОМТ – воспалительные заболевания верхнего отдела женского репродуктивного тракта, включающие эндометрит, параметрит, сальпингит, оофорит, tuboовариальный абсцесс, пельвиоперитонит и их сочетания.

В настоящее время ВЗОМТ представляют серьезную проблему здравоохранения и негативно влияют на здоровье женщин репродуктивного возраста, в том числе на репродуктивную функцию. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируются 448 млн новых случаев ВЗОМТ.

Актуальность проблемы обусловлена не только высоким уровнем заболеваемости ВЗОМТ, но и наличием большого количества сочетанных вялотекущих и малосимптомных форм, развитием

резистентности к терапии, прежде всего антибактериальной.

Новые случаи ВЗОМТ составляют 60% от числа всех гинекологических заболеваний. В Российской Федерации женщины с ВЗОМТ составляют 65% от общего числа пациенток, обращающихся за амбулаторной помощью. Пик заболеваемости приходится на активный репродуктивный возраст – 17–28 лет. Осложненные формы гнойных ВЗОМТ нередко приводят к утрате специфических женских функций, инвалидности и летальности. В связи с этим крайне актуальны своевременное выявление и лечение ВЗОМТ для предотвращения долгосрочных последствий и осложнений.

Как правило, ВЗОМТ обусловлены восходящей инфекцией, вызванной абсолютными патогенами, такими как *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas*

*vaginalis*. При нарушенной иммунокомпетентности организма возбудителями являются условно-патогенные микробы – облигатно-анаэробные и факультативно-анаэробные и их ассоциации, которые в низких титрах могут присутствовать в составе нормальной микрофлоры влагалища и перианальной области, – *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus* spp. и т.д.<sup>1</sup>

Роль *Mycoplasma genitalium*, *M. hominis* и *Ureaplasma urealyticum* в этиологии ВЗОМТ остается спорной. В сочетании с другими микроорганизмами они рассматриваются как возможные этиологические факторы ВЗОМТ. Однако *M. genitalium* признана патогеном, в связи с чем обнаружение данного микроорганизма – абсолютное показание к назначению терапии. Кроме того, причиной развития

<sup>1</sup> Воспалительные болезни женских тазовых органов Клинические рекомендации 2021 // [cr.minzdrav.gov.ru/schema/643?ysclid=m141lslcbk688997261](http://cr.minzdrav.gov.ru/schema/643?ysclid=m141lslcbk688997261).





## XVIII Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

ВЗОМТ могут быть инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), включая вирусные инфекции, а также вульвовагинальный кандидоз, вызываемый грибами рода *Candida* (*Candida* spp.).

Преобладание преимущественно полимикробных ассоциаций при нарушении барьерных механизмов защиты и локального противомикробного иммунитета могут способствовать хронизации заболеваний малого таза и активации аутоиммунных процессов, а также возникновению нетипичных клинических проявлений в зависимости от особенностей взаимодействия между различными видами возбудителей.

К факторам риска ВЗОМТ относят прежде всего молодой возраст (до 25 лет), факторы, связанные с сексуальным поведением, наличие нескольких половых партнеров, смену полового партнера (в пределах последних трех месяцев), ИППП в анамнезе пациентки или ее партнера, акушерские и гинекологические операции и внутриматочные диагностические манипуляции, введение внутриматочной спирали в течение последних трех недель.

ВЗОМТ негативно влияет на фертильность молодых женщин. В структуре причин бесплодия у россиянок в возрасте 18–25 лет преобладают трубный фактор, хронический эндометрит или их сочетание.

Клиническая картина ВЗОМТ может быть крайне разнообразной, симптомы неспецифичны. К основным симптомам относят боль внизу живота, диспареунию, дисменорею, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала или из влагалища при сочетании с острым цервицитом, бактериальным вагинозом или эндометритом, аномальные маточные кровотечения по типу межменструальных кровянистых выделений, обильных менструаций, посткоитальных кровотечений, чаще ассоциируемых с цервицитом и эндометритом<sup>1</sup>.

Несмотря на наличие современных микробиологических методов исследования, ВЗОМТ представляют диагностическую сложность. В большинстве случаев ВЗОМТ ассоциированы с несколькими возбудителями, поэтому их определение затруднено или занимает длительное время. В трети случаев у пациенток с клиническими симптомами воспаления в малом тазу не удается выделить патогенные микроорганизмы из цервикального канала.

Для консервативного лечения ВЗОМТ используются антимикробная, противовоспалительная и инфузионно-трансфузионная терапия. По показаниям пациенткам назначают антикоагулянтную, десенсибилизирующую терапию. Для лечения грибковой инфекции, подтвержденной данными микробиологического (культурального) исследования, назначают антимикотики.

Сегодня в мире наблюдается стремительный рост антибиотикорезистентности возбудителей инфекционных заболеваний. Пандемия коронавирусной инфекции, нерациональное или бесконтрольное применение противомикробных препаратов в медицине, сельском хозяйстве, пищевой промышленности привели к росту показателей смертности от лекарственно-устойчивой инфекции. Безусловно, назначение антибактериальных препаратов является важной составляющей лечения ВЗОМТ. С целью снижения риска формирования антибиотикорезистентности в клинической практике особое внимание уделяется вопросам назначения рациональной антибактериальной терапии пациенткам с подтвержденным диагнозом ВЗОМТ, поиску методов повышения эффективности антибиотикотерапии.

В отечественных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ВЗОМТ 2021 г. и проекте рекомендаций 2024 г. для лечения

Согласно нормативно-правовому регламенту, в терапии хронических рецидивирующих заболеваний целесообразно наряду с этиотропными средствами использовать методы патогенетической терапии, в том числе иммуномодулирующие препараты

ВЗОМТ предусмотрена терапия антибактериальными препаратами эмпирически с охватом всего спектра вероятных возбудителей с предварительным проведением культурального исследования для дальнейшей коррекции лечения с переходом на препараты альтернативных схем (при неэффективности лечения). Пациенткам с легкими и среднетяжелыми формами ВЗОМТ рекомендуется пероральная антибактериальная терапия на амбулаторном или стационарном этапе лечения<sup>1</sup>.

Одним из перспективных способов повышения эффективности комплексного лечения ВЗОМТ считается иммунотерапия. Согласно нормативно-правовому регламенту, в терапии хронических рецидивирующих заболеваний целесообразно наряду с этиотропными средствами использовать методы патогенетической терапии, в том числе иммуномодулирующие препараты<sup>2</sup>. Ранее назначение иммуномодуляторов одновременно с базовой терапией ВЗОМТ способствует снижению выраженности воспалительной реакции, частоты развития осложнений и хронизации заболевания, повышает эффективность антибиотикотерапии. Включение иммунотерапии в схему лечения ВЗОМТ прежде всего показано пациенткам с ВЗОМТ, характеризующимся упорным и часто рецидивирующим течением, при антибиотикорезистентности возбудителей заболевания и неэффективности стандартной терапии.

<sup>2</sup> Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы / под ред. Р.М. Хаитова. М., 2000.



Галавит® имеет широкий, многогранный спектр действия при ВЗОМТ: нормализует процесс воспаления, гармонизирует иммунный ответ, снижает выраженность и длительность инфекционного процесса, оказывает антиоксидантное действие, обеспечивает профилактику осложнений, восстанавливает структуру тканей

Галавит® (аминодигидрофталазиндион натрия) – препарат, гармонизирующий работу иммунной системы и обладающий противовоспалительным, антиоксидантным действием. Галавит® отличается высоким профилем безопасности. По своей природе это химически чистая субстанция, низкомолекулярный препарат. Он не оказывает алергизирующего действия, сочетается с любыми лекарственными препаратами (химически инертен), может применяться при патологии почек и печени. Препарат выпускают в форме ректальных суппозиторий, подъязычных таблеток и порошка для приготовления раствора для внутримышечных инъекций. Галавит® имеет широкий, многогранный спектр действия при ВЗОМТ: нормализует процесс воспаления, гармонизирует иммунный ответ, снижает выраженность и длительность инфекционного процесса, оказывает антиоксидантное действие, обеспечивает профилактику осложнений, восстанавливает структуру тканей. Как известно, любое воспаление сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1-бета, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин 6. Применение Галавита обратимо. Препарат на 6–8 часов блокирует выработку провоспалительных цитокинов, снижая выра-

женность воспалительной реакции в активной фазе.

Антиоксидантный эффект препарата Галавит® реализуется тремя способами – через прямое антиоксидантное действие, перевод в окислительно-восстановительный буфер и опосредованное антиоксидантное воздействие. Галавит® отличает выраженный регенеративный эффект. Препарат стимулирует выработку моноцитами и макрофагами ключевых факторов роста, в частности васкулоэндотелиального фактора роста, трансформирующего фактора роста бета, ядерного белка и фактора роста фибробластов. Так, назначение препарата при хроническом эндометрите за счет его регенеративного действия позволяет нормализовать репаративные процессы, уменьшить выраженность воспаления и предотвратить развитие осложнений. Важно, что препарат Галавит® регулирует активность иммунного ответа, воздействуя на функциональную метаболическую активность клеток как адаптивного, так и врожденного иммунитета. Кроме того, Галавит® нормализует фагоцитарную активность моноцитов/макрофагов, бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическую активность клеток. Препарат опосредованно воздействует на гуморальное звено иммунитета. Галавит® стимулирует продукцию эндогенных интерферонов альфа, гамма и пролиферативную активность.

В ряде исследований сравнивали эффективность подходов к лечению ВЗОМТ. В группах пациенток с ВЗОМТ изучали эффективность схемы терапии с добавлением препарата Галавит® к базовой антибактериальной терапии, интерферонотерапии по сравнению с лечением без его добавления. Установлено, что частота развития осложнений течения ВЗОМТ минимальна при

включении в схему лечения препарата Галавит®. В группах, в которых препарат не добавляли к базовому лечению, через шесть месяцев 16,7% пациенток были повторно госпитализированы, а через 9–12 месяцев – 33% пациенток<sup>3</sup>. Применение Галавита в комбинированной комплексной терапии способствует более длительному периоду ремиссии – 68,2% пациенток с ВЗОМТ. Опыт применения препарата Галавит® продемонстрировал, что его добавление к схеме комплексного лечения больных ВЗОМТ снижает риск частоты развития грибковой инфекции. Кандидоносительство у пациенток, получающих комплексную терапию с включением Галавита, через шесть месяцев наблюдения в 2,2 раза меньше, чем у пациенток, не получающих монотерапию антимикотиками<sup>4</sup>.

Таким образом, применение препарата Галавит® в составе комбинированной терапии ВЗОМТ способствует нормализации функциональной активности иммунной системы, быстрому купированию интоксикационно-воспалительного синдрома, улучшению процесса регенерации, что приводит к сокращению сроков заболевания, госпитализации и снижению частоты рецидивов. Преимуществами включения препарата Галавит® в схему лечения ВЗОМТ являются повышение эффективности проводимого комплексного лечения, эффективности антибиотикотерапии и профилактика развития осложнений.

К факторам успешного лечения урогенитальных инфекционных заболеваний относят раннее начало лечения с учетом выявления этиологического фактора, применение наиболее эффективных методов комбинированного лечения, а также выявление, обследование и лечение половых партнеров пациенток с ВЗОМТ. ❖

<sup>3</sup> Пескова Е.О. Реабилитация больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.01. ГУЗ «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Минздрава Московской области. М., 2008.

<sup>4</sup> Нейфельд И.В., Рогожина И.Е., Скупова И.Н. Оптимизация комплексной терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза в амбулаторной практике. РМЖ. Акушерство и гинекология. 2017; 2: 91–97.

# ГАЛАВИТ®

Аминодигидрофталазиндион натрия

## Необходимый компонент патогенетической терапии воспалительных заболеваний любой этиологии <sup>1</sup>

Суппозитории ректальные,  
100 мг N 10



Порошок 100 мг N 5,  
для приготовления раствора  
для в/м введения

Избирательно регулирует функционально-метаболическую активность моноцитов/макрофагов для реализации трех основных функций: <sup>2,3,4,5,6,8</sup>

### ФАГОЦИТАРНАЯ

- Способствует более полной элиминации возбудителя
- Повышает эффективность этиотропной терапии

### ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ И АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА

- Снижает интенсивность и длительность воспалительной реакции и интоксикации

### РЕГЕНЕРАТИВНАЯ

- Способствует физиологическому восстановлению тканей без избыточного фиброза

**ОБЛАДАЕТ АНТИОКСИДАНТНЫМ ЭФФЕКТОМ <sup>7</sup>**

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

**Источники информации:** **1.** Мгерян А.Н., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М., Прилепская В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза в клинической практике: Диагностика, лечение, профилактика. Акушерство и Гинекология 2023 №6 [приложение]. **2.** Петров В. Н., Цыб А. Ф. // Междунар. мед. журн. – 2001. – № 5. – с. 417-420. **3.** Гизингер О.А. Фармакологическая коррекция локальных иммунных нарушений у больных с кандидозно-микоплазменной инфекцией урогенитального тракта. Врач. – 2014. – №11. – с. 60-63. **4.** Нейфельд И.В., Рогожина И.Е., Скупова И.Н. Оптимизация комплексной терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза в амбулаторной практике. РМЖ Акушерство и Гинекология. – 2017. – №2. – С. 91-97. **5.** Шуршалина А.В., Дубницкая Л.В. Иммуномодулирующая терапия в программе реабилитации пациенток с хроническим эндометритом. Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. №1. – С. 36-38. **6.** Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Капустина М.В. Лечение хронического эндометрита у пациенток перед проведением экстракорпорального оплодотворения. Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – №5. – С. 80-82. **7.** Инструкция по медицинскому применению препарата Галавит. **8.** Филиппова О.В. Макрофаг как мишень противовоспалительной терапии. РМЖ Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. – 2024. – №6.

P N000088/02, P N000088/03

000 «Сэлвим» 123290, Россия, г. Москва, тупик Магистральный 1-й д. 5А, ком. 91  
Телефон: 8 800 707 71 81, факс: +7 495 269 0343  
E-mail: info@salvim.ru

**СЭЛВИМ**  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

**ЭКСПЕРТЫ  
СЕМЕЙНОГО  
ЗДОРОВЬЯ**



## Кюретаж стенок матки в противовес клиническим протоколам. Восстановить репродуктивное здоровье: возможно, проблематично, «по судьбе»?

*Кюретаж (выскабливание) полости матки – распространенная процедура в гинекологической практике. Этот метод применяют в диагностических и терапевтических целях при различных гинекологических состояниях.*

*О проблемах ведения пациенток после кюретажа полости матки, новых подходах к восстановлению женского здоровья рассказала д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы Алина Викторовна СОЛОВЬЕВА.*



Случаи незапланированной беременности и ее прерывания широко распространены во всем мире. Негативные последствия для репродуктивного здоровья в связи с прерыванием беременности испытывают все женщины, независимо от уровня дохода, региона проживания или правового статуса аборта. По данным исследований, в период с 2015 по 2019 г. в мире ежегодно случалось примерно 121 млн незапланированных беременностей, из них 61% завершились абортом, что соответствует 73 млн абортов в год. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости обеспечения доступа ко всему спектру медицинских услуг в области репродуктивного здоровья<sup>1</sup>. Сегодня в разных странах продолжают дискуссии в отношении моральных, юридических, медицинских и религиозных аспектов прерывания беременности. Всемирная организация здравоохранения в 2022 г. выпустила обновленное руководство по прерыванию беременности. Данное руководство сосредоточено на предпочтениях женщин, планирующих аборт, и рассматривает их как активных участников, а также получателей услуг здравоохранения.

По мнению международных экспертов, услуги по оказанию медицинской помощи в связи с абортом должны быть интегрированы в здравоохранение страны, чтобы гарантировать отсутствие дискриминации женщин. Руководство дает конкретные рекомендации по необходимым вмешательствам, указания относительно лиц, которые могут безопасно их выполнять, а также информирует, где предоставляются услуги и в какой форме. Подчеркивается необходимость благоприятной среды для обеспечения эффективности подобных вмешательств. Решение о прерывании беременности не простой шаг для женщины, зависит от множества факторов и в большинстве случаев основано на объективных причинах. Обеспечение качественной медицинской помощью женщин, прерывающих беременность, позволит избежать осложнений и сохранить репродуктивное здоровье.

В нашей стране в 2023 г. утверждены клинические рекомендации «Искусственное прерывание беременности», подготовленные при участии экспертов Российского общества акушеров-гинекологов. В них указано, что кюретаж – устаревший метод хирур-

гического аборта, сопряжен с множеством осложнений и не рекомендован для искусственного прерывания беременности до 12 недель. При невозможности выполнения медикаментозного искусственного аборта до 12 недель беременности (при наличии противопоказаний) пациенткам рекомендована вакуум-аспирация содержимого полости матки с целью ее опорожнения.

Еще одной актуальной проблемой современной гинекологической практики является лечение аномальных маточных кровотечений. В нашей стране широко распространен метод выскабливания стенок полости матки у женщин с аномальными маточными кровотечениями. При этом в ряде случаев необоснованное проведение кюретажа может привести к повреждению эндометрия, риску развития рецидивов, привычному невынашиванию беременности. Лечебная тактика при аномальных маточных кровотечениях должна определяться этиологией развития кровотечений, учитывать репродуктивные планы женщины, а также соотношение пользы и риска назначенной терапии.

В работе отечественных авторов были проанализированы данные ультра-

<sup>1</sup> Bearak J., Popinchalk A., Ganatra B., et al. Unintended pregnancy and abortion by income, region, and the legal status of abortion: estimates from a comprehensive model for 1990–2019. *Lancet Glob. Health.* 2020; 8 (9): e1152–e1161.



XVIII Общероссийский семинар  
«Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

звукового исследования состояния полости матки через два месяца после выскабливания. У пациенток, перенесших искусственный аборт, обнаружены расширение полости матки, а также изменения, характерные для эндометрита<sup>2</sup>.

При ведении пациенток после прерывания беременности следует помнить, что синдром Ашермана развивается у 40% женщин после дилатации и кюретажа и у 25% после выскабливания стенок матки в течение 1–4 недель после родов. Как известно, синдром Ашермана характеризуется образованием синехий, спаек и выростов эндометрия, которые могут образоваться даже после единичного выскабливания и привести к невынашиванию беременности.

Особенности ведения пациенток с синдромом Ашермана, развившимся после выскабливания полости матки, эксперт рассмотрела на клиническом примере.

*Пациентка, 39 лет. Менструации с 12 лет, регулярные, по три-четыре дня, каждые 28 дней, умеренно болезненные. Последние два менструальных цикла укороченные – 14–21 день. Беременность в 2009 г. Выкидыш, abrasio cavii uteri (выскабливание полости матки). Соматических болезней нет. Обследовалась по поводу бесплодия. В связи с выявлением тонкого эндометрия назначены препараты эстрогенов. На фоне их приема отмечалась головная боль. По данным гистероскопии (2023 г.), выявлены тонкий эндометрий, полипы, миома матки небольших размеров, синехии (синдром Ашермана).*

*Согласно данным ультразвукового исследования (2024 г.), структура эндометрия неоднородная, в средней трети гиперэхогенная перетяжка. Таким образом, патологические процессы в полости матки, запущенные в 2009 г. после выскабливания, отсутствие восстановительного лечения репродуктивной системы привели к развитию бесплодия.*

Встречаются случаи самостоятельно-го восстановления эндометрия после вмешательств. Саногенез – комплекс защитно-приспособительных механизмов, направленный на восстановление нарушенной саморегуляции организма: предупреждение хронизации воспаления, профилактика рецидивов. В свою очередь сексуально активные женщины могут иметь сниженную местную иммунологическую защиту. Воздействие неблагоприятных факторов повышает риск инфицирования и снижает эффективность проводимой терапии.

После вмешательства для профилактики инфекционных осложнений, прежде всего эндометрита, назначают антибактериальную терапию. Кроме того, целесообразно включение в комплексную терапию иммуномодулирующих препаратов, в частности аминодигидрофталазиндиона натрия (Галавит®).

В последнее время особое внимание уделяется нарушению иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом в виде клеточных и гуморальных реакций и иммунологическим изменениям в эндометрии (лимфоцитарной инфильтрации, локального увеличения Т-лимфоцитов, НК-клеток, макрофагов и др.), что может быть причиной бесплодия и невынашивания беременности. В связи с этим особую роль играет иммунокоррекция при инфекционно-воспалительных процессах репродуктивного тракта с использованием иммуностимулирующих препаратов направленного действия, отличающихся способностью модулировать клеточные и гуморальные факторы врожденного иммунитета. Галавит® способен активировать как врожденный, так и приобретенный иммунитет, стимулируя выработку интерферона. Галавит® позволяет достигать стойкой элиминации возбудителя, повышает активность антибиотикотерапии, снижает риск осложнений, способствует сокращению длительности заболевания и ускорению процессов регенерации<sup>3</sup>.

Препарат Галавит® назначается в форме порошка для внутримышечных инъекций по 100 мг ежедневно пять инъекций, затем по 100 мг через день 15 инъекций или в форме суппозитория ректальных по одному ежедневно в течение пяти дней, затем по одному через день – 15 суппозитория

Применение иммуномодулирующего препарата Галавит® в раннем периоде после выскабливания полости матки способствует более быстрому восстановлению эндометрия, ускорению купирования симптомов воспаления, снижению риска развития спаечного процесса, синдрома Ашермана.

В исследовании оценивали эффективность применения аминодигидрофталазиндиона натрия (Галавит®) в комплексной терапии пациенток, перенесших искусственный аборт. Клинический эффект отмечался у всех пациенток (100%), получавших в составе комплексной терапии Галавит®: клинические симптомы заболевания купировались, при ультразвуковом исследовании зафиксирована положительная динамика. У пациенток, которым назначалось стандартное лечение без иммунокоррекции, лишь в 53% случаев отмечался полный клинический эффект от терапии. При этом 47,4% пациенток данной группы потребовался повторный курс антибиотикотерапии<sup>2</sup>. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности назначения иммуномодулирующего препарата Галавит® пациенткам, перенесшим аборт, с целью повышения эффективности реабилитационной терапии и сокращения сроков восстановления. Галавит® в составе комплексной терапии после выскабливания полости матки повышает эффективность лечения воспалительных процессов в эндометрии, способствует скорейшей регенерации и восстановлению эндометрия, нормализации активности иммунной системы. 📌

<sup>2</sup> Ворошилова Е.А. Оптимизация реабилитационных мероприятий после искусственного аборта в результате применения в комплексной терапии аминодигидрофталазиндиона натрия. Медицинский совет. 2018; 21: 156–161.

<sup>3</sup> Зиганшин А.М., Мудров В.А. Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Гинекология. 2019; 21 (3): 30–34.



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК  
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

**MBOOKSHOP**

**WWW.MBOOKSHOP.RU**



Нужна медицинская книга?

Закажите:

- на сайте [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте [zakaz@medcongress.ru](mailto:zakaz@medcongress.ru)

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!**

**СРАВНИТЕ ЦЕНЫ**

**И УБЕДИТЕСЬ**

**САМИ!**





# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



## Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>

# ЦЕРВИКОН®-ДИМ

суппозитории вагинальные

НОВАЯ  
УПАКОВКА

Единственный в России  
лекарственный препарат  
с прямым показанием – лечение  
дисплазии шейки матки<sup>1,3</sup>



- Ускоряет элиминацию ВПЧ-инфицированных клеток<sup>1</sup>
- Обладает противоопухолевой активностью в отношении ВПЧ-инфицированных клеток<sup>2</sup>
- Значительно повышает вероятность регрессии дисплазии шейки матки<sup>2</sup>



## ОСТАНОВИТЬ РАЗВИТИЕ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ В ВАШИХ РУКАХ!

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЦЕРВИКОН®-ДИМ.** Регистрационное удостоверение: ЛП-004939-290121. Торговое наименование: ЦЕРВИКОН®-ДИМ. Международное непатентованное или группировочное наименование: дииндолилметан. Лекарственная форма: суппозитории вагинальные. Состав: один суппозиторий содержит действующее вещество – дииндолилметан 100 мг. Фармакотерапевтическая группа: прочие противоопухолевые препараты. Код АТХ: L01XX. Показания к применению: лечение дисплазии (цервикальной интраэпителиальной неоплазии) шейки матки (независимо от результатов выявления папилломавирусной инфекции методом ПЦР). Противопоказания: индивидуальная непереносимость любого из компонентов препарата. Период беременности и грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Противопоказано применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания. Способ применения и рекомендуемые дозы. Интравагинально по 100 мг 2 раза в сутки. Длительность курса лечения 3–6 месяцев. Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей. Побочное действие: препарат обычно хорошо переносится пациентами. В некоторых случаях могут возникать обычно обратимые нежелательные явления: нарушения со стороны иммунной системы – крапивница, зуд; нарушения со стороны сердца – укорочение атриовентрикулярного проведения; нарушения со стороны сосудов – повышение артериального давления; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – диарея. Условия отпуска: по рецепту.

1. Инструкция по медицинскому применению Цервикон®-ДИМ РУ № ЛП-004939-290121 от 29.01.2021. 2. Сухих Г.Т. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолилметана у пациенток с цервикальной неоплазией (CIN –II). Акушерство и гинекология, 2018; 9: 91–98. 3. Адаптировано из источника: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=Дииндолилметан&m=mnpn> на день обращения 26.05.2021.

Номер регистрационного удостоверения ЛП-004939-290121

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ООО «Алцея», Россия, 129110, г. Москва, проспект Олимпийский, дом 16, строение 5, этаж 6, помещение I  
Тел. +7 (495) 502-92-47. E-mail: [medinfo@alceapharma.ru](mailto:medinfo@alceapharma.ru), [safety@alceapharma.ru](mailto:safety@alceapharma.ru), [quality@alceapharma.ru](mailto:quality@alceapharma.ru)  
[www.alceapharma.ru](http://www.alceapharma.ru)

 **алцея**

CER/RU/122023/811

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО  
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ