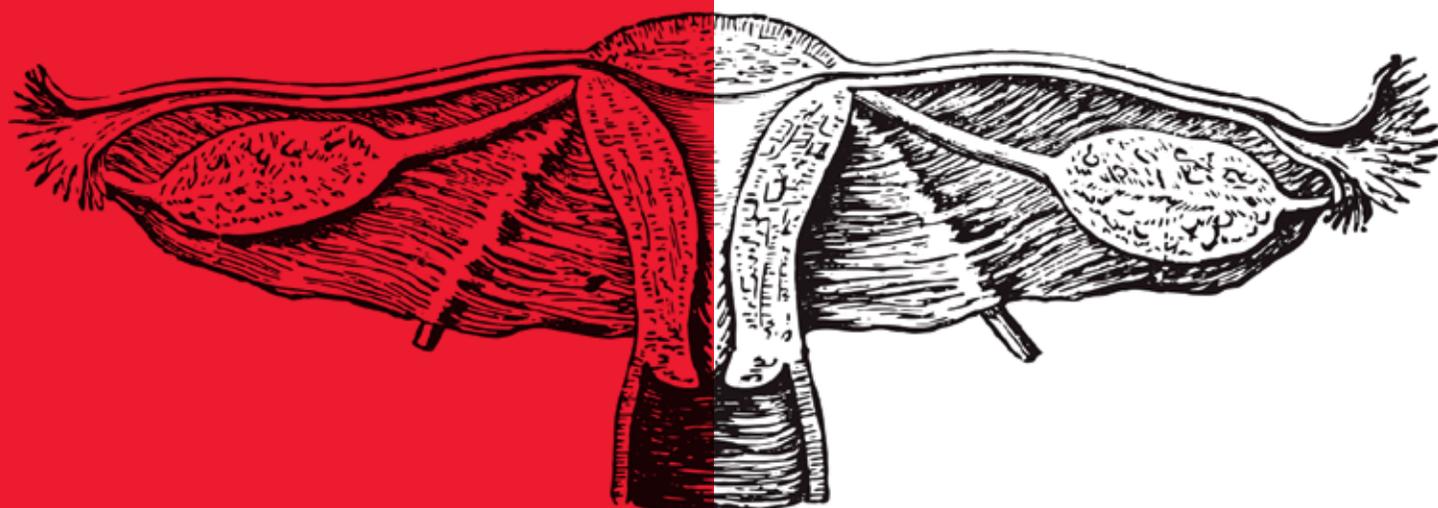


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **44** **ТОМ 19**
2023



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ № 4

Эффективность двухэтапной комбинированной терапии бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста

10

Оптимальный базовый витаминный комплекс для планирующих беременность и беременных

26

Способы оценки непредсказуемых кровотечений при использовании прогестиновой контрацепции

40



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



L-Тироксин Берлин-Хеми

левотироксин натрия



В разных дозах без лактозы!*



RU-LTh-05-2023-v1-print Обновлено: июнь 2023

Реклама

Краткая информация по медицинскому применению препаратов L-Тироксин 50/75/100/125/150 Берлин-Хеми. Показания: гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после оперативных вмешательств на щитовидной железе; в качестве супрессивной и заместительной терапии при злокачественных новообразованиях щитовидной железы, в основном после оперативного лечения; диффузный токсический зоб; после достижения эутиреоидного состояния антиреидными средствами (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. **Режим дозирования:** суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний, клинического состояния пациента и данных лабораторного обследования. Суточную дозу левотироксина натрия принимают внутрь утром натощак, по крайней мере за 30 минут до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у пациентов моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний левотироксин натрия применяют в суточной дозе 1,6-1,8 мкг на 1 кг массы тела; у пациентов старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0,9 мкг на 1 кг массы тела. Грудным детям и детям до 3 лет суточную дозу левотироксина натрия дают в один прием за 30 минут до первого кормления. Таблетку растворяют в воде (10-15 мл) до тонкой взвеси, которую готовят непосредственно перед приемом препарата и дают запивать дополнительно небольшим количеством жидкости (5-10 мл). У пациентов с тяжелым длительно существующим гипотиреозом лечение следует начинать с особой осторожностью, с малых доз – 12,5 мкг/сут, дозу увеличивают до поддерживающей через более продолжительные интервалы времени – на 12,5 мкг каждые 2 недели, и чаще определяют концентрацию ТТГ в крови. При гипотиреозе левотироксин натрия принимают, как правило, в течение всей жизни. При тиреотоксикозе левотироксин натрия применяют в комплексной терапии с антиреидными препаратами после достижения эутиреоидного состояния. Во всех случаях длительность лечения препаратом определяет врач. Для точного дозирования необходимо использовать наиболее подходящую дозировку левотироксина натрия. Таблетку можно разделить на две равные части. **Противопоказания:** гиперчувствительность к левотироксину натрия и/или любому из вспомогательных веществ препарата; нелеченный тиреотоксикоз; нелеченная недостаточность надпочечников; нелеченная гипопитуитарная недостаточность; применение в период беременности в комбинации с антиреидными средствами. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита, острого панкреатита. С осторожностью следует назначать препарат при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: ИБС (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальной гипертензии, аритмии; при сахарном диабете, тяжелом длительно существующем гипотиреозе, синдроме мальабсорбции (может потребоваться коррекция дозы), у пациентов с предрасположенностью к психотическим реакциям. **Побочные действия:** при правильном применении препаратов L-Тироксин Берлин-Хеми под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. Были зарегистрированы случаи аллергических реакций в виде ангионевротического отека. **Условия отпуска:** по рецепту.

* Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов L-Тироксин 50 Берлин-Хеми П N008963-100423, L-Тироксин 75 Берлин-Хеми ЛСР-001294/08-100523, L-Тироксин 100 Берлин-Хеми П N008964-160523, L-Тироксин 125 Берлин-Хеми ЛСР-001807/08-100523, L-Тироксин 150 Берлин-Хеми ЛСР-001484/08-150523.



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

ООО "Берлин-Хеми/А. Менарини"
123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10,
БЦ "Башня на Набережной", блок Б.
Тел.:(495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>
Информация для специалистов здравоохранения.

Эффективная фармакотерапия. 2023.
Том 19. № 44.
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. 2023.
Volume 19. Issue 44.
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. KNYAZEVA, *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)
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, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
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. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, 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, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
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. GADZHIGOROYEVA, 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. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, 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

Корректор Е. САМОЙЛОВА

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

Corrector Ye. SAMOYLOVA

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.

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Клинические исследования

Ф.А. ПАЕНДИ, С.Г. ЦАХИЛОВА, Н. САКВАРЕЛИДЗЕ,
А.В. ЗАНИЛОВА, Д.А. КАЗАРЯН, Д.М. КОЧЕВ
Комбинированная подготовка шейки матки у беременных
с преждевременным разрывом плодных оболочек 6

Е.В. ТИХОМИРОВА, В.Е. БАЛАН, Е.В. КРУЧИНИНА,
С.А. ОРЛОВА, Ю.П. ТИТЧЕНКО, П.В. БАЛАН,
А.А. ЖИЛЬЦОВА, В.Я. ЯЦЮК
Длительность безрецидивного периода после применения
препарата Ацилакт Дуо в качестве второй линии терапии
при бактериальном вагинозе 10

А.Ю. ИСЛАМОВА, А.Э. ЭСЕДОВА, Ш.Н. НУРМАГОМЕДОВА,
Т.С. МАГОМЕДОВА, Ф.С. МАМЕДОВ
Острые воспалительные заболевания придатков матки:
ультразвуковая диагностика и оценка эффективности
лечения 17

Ретроспективные исследования

Т.Н. БЕЛОУСОВА, Н.Ю. КНЯЗЕВА, Г.С. ГОЛОСНАЯ,
И.А. КУЛИКОВ, М.Ю. НОВИКОВ, Д.А. ХОЛИЧЕВ
Особенности течения неонатального периода
при вращении плаценты 20

Лекции для врачей

К.Р. БОНДАРЕНКО
Витамины и минералы при беременности:
от модных тенденций к доказательной медицине 26

Л.В. АДАМЯН, Е.В. СИБИРСКАЯ, С.А. КОРОТКОВА,
Г.Т. ОСИПОВА, Е.И. ПОЛЯКОВА, А.З. МОКОЯН
Дифференциально-диагностическая роль опухолевых маркеров
у пациенток детского возраста с новообразованиями яичников 34

Обзор

О.А. ПУСТОТИНА
Кровотечения при использовании прогестиновой
контрацепции 40

Л.В. АДАМЯН, Е.В. СИБИРСКАЯ, Л.Г. ПИВАЗЯН,
Д.С. АВETИСЯН, А.А. ЛАЕВСКАЯ, С.К. МУРВАТОВА
Первичная аменорея: этиология, методы диагностики
и лечение 50

Е.В. СИБИРСКАЯ, П.О. НИКИФОРОВА, Я.А. ПАСКУШЕВА
Нарушения менструального цикла при экстрагенитальных
патологиях у девушек-подростков 58

Е.В. СИБИРСКАЯ, П.О. НИКИФОРОВА,
А.М. АЛЬМЯШЕВА, И.Н. КОВШОВА, О.С. КОРЯГИНА
Влияние доступов при маммопластике на возможности
грудного вскармливания 64

Клиническая практика

Е.В. СИБИРСКАЯ, А.В. БУЛЛИХ, К.И. БУРДЖАЛИЕВА,
Н.О. ТАРБАЯ
Стероидно-клеточные опухоли яичников.
Трудности диагностики 68

Contents

Clinical Studies

F.A. PAENDI, S.G. TSAKHILOVA, N. SAKVARELIDZE,
A.V. ZANILOVA, D.A. KAZARYAN, D.M. KOICHEV
Combined Preparation of the Cervix in Pregnant Women
with Premature Rupture of the Membranes

Ye.V. TIKHOMIROVA, V.Ye. BALAN, Ye.V. KRUCHININA,
S.A. ORLOVA, Yu.P. TITCHENKO, P.V. BALAN,
A.A. ZHILTSOVA, V.Ya. YATSYUK
The Duration of the Relapse-Free Period After the Use
of the Drug Acilact Duo As a Second Line of Therapy
for Bacterial Vaginosis

A.Yu. ISLAMOVA, A.E. ESEDOVA, Sh.N. NURMAGOMEDOVA,
T.S. MAGOMEDOVA, F.S. MAMEDOV
Acute Inflammatory Diseases of the Uterine Appendages:
Ultrasound Diagnosis and Evaluation of the Effectiveness
of Treatment

Retrospective Studies

T.N. BELOUSOVA, N.Yu. KNYAZEVA, G.S. GOLOSNOYA,
I.A. KULIKOV, M.Yu. NOVIKOV, D.A. KHOLICHEV
Features of the Course of the Neonatal Period with Placenta
Accretion

Clinical Lectures

K.R. BONDARENKO
Vitamins and Minerals During Pregnancy:
from Fashion Trends To Evidence-Based Medicine

L.V. ADAMYAN, Ye.V. SIBIRSKAYA, S.A. KOROTKOVA,
G.T. OSIPOVA, Ye.I. POLYAKOVA, A.Z. MOKOYAN
Differential Diagnostic Role of Tumor Markers in Children's
Patients with Ovarian Neoplasms

Review

O.A. PUSTOTINA
Bleeding When Using Progestin
Contraception

L.V. ADAMYAN, Ye.V. SIBIRSKAYA, L.G. PIVAZYAN,
D.S. AVETISYAN, A.A. LAEVSKAYA, S.K. MURVATOVA
Primary Amenorrhea: Etiology, Diagnosis
and Treatment

Ye.V. SIBIRSKAYA, P.O. NIKIFOROVA, Ya.A. PASKUSHEVA
Menstrual Cycle Disorders in Extragenital Pathologies
in Adolescent Girls

Ye.V. SIBIRSKAYA, P.O. NIKIFOROVA, A.M. ALMYASHEVA,
I.N. KOVSHOVA, O.S. KORYAGINA
The Effect of Accesses During Mammoplasty
on the Possibilities of Breastfeeding

Clinical Practice

Ye.V. SIBIRSKAYA, A.V. BULLIKH, K.I. BURDZHALIEVA,
N.O. TARBAYA
Steroid Cell Tumors of the Ovaries.
Diagnostic Difficulties



Российское общество
акушеров-гинекологов



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



ОБЩЕРОССИЙСКИЙ ПРОЕКТ

«РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ
ШКОЛЫ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА
АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ»

2024



НИЖНИЙ НОВГОРОД
1-2 февраля



ИРКУТСК И СФО
24 мая



КРАСНОДАР
10-11 октября



НАЛЬЧИК И СФО
29 февраля



ИВАНОВО
31 мая



ЕКАТЕРИНБУРГ
22-23 октября



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
4-5 марта



АРХАНГЕЛЬСК
7 июня



ЧЕЛЯБИНСК
24-25 октября



КАЛИНИНГРАД
6 марта



КЕМЕРОВО
13 июня



УЛАН-УДЭ И ДФО
1 ноября



САМАРА
3-4 апреля



ТОМСК
14 июня



КАЗАНЬ
7-8 ноября



ОРЕНБУРГ
5 апреля



СУРГУТ И УФО
16 сентября



УФА
14-15 ноября



ВЛАДИВОСТОК
16-17 мая



**ВОЛГОГРАД,
АСТРАХАНЬ**
8-9 октября



МОСКВА
5-6 декабря

Организационные вопросы:
Сергей Хилов

Моб.: +7 (929) 909-01-32
E-mail: school@roag-portal.ru

**ЖДЕМ ВАС НА ШКОЛАХ РОАГ!
УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ**

WWW.ROAG-PORTAL.RU

Реклама

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

Комбинированная подготовка шейки матки у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек

Ф.А. Паенди, С.Г. Цахилова, д.м.н., проф., Н. Сакварелидзе, к.м.н.,
Е.С. Ляшко, д.м.н., проф., А.В. Занилова, к.м.н., Д.А. Казарян, Д.М. Кочев

Адрес для переписки: Светлана Григорьевна Цахилова, tsakhilovas@mail.ru

Для цитирования: Паенди Ф.А., Цахилова С.Г., Сакварелидзе Н. и др. Комбинированная подготовка шейки матки у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (44): 6–9.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-44-6-9

Преждевременный разрыв плодных оболочек встречается примерно в 11% случаев всех беременностей. Оптимальный подход к качественной оценке состояния и лечению женщин с данным осложнением остается трудной задачей. Выбор рационального метода индукции родов при преждевременном разрыве плодных оболочек зависит от степени зрелости шейки матки.

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодных оболочек, шейка матки, преиндукция родов, Dilapan-S, эластография

Введение

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) встречается примерно в 11% случаев всех беременностей. Данное осложнение в 18–20% наблюдений сочетается с перинатальной заболеваемостью [1–3]. Однако этиопатогенез ПРПО недостаточно изучен [4]. По мнению ряда зарубежных авторов, в основе патогенеза ПРПО лежит сложный запрограммированный процесс истончения плодных оболочек, тесно связанный с изменением механических и биологических свойств нитей коллагена, входящих в структуру таких оболочек [5].

Долгое время главным фактором возникновения ПРПО считали осложнения инфекционно-воспалительного генеза в ходе активации продуцирования провоспалительных цитокинов децидуальной и амниотической оболочками, что в свою очередь привело к высвобождению биоактивных веществ, таких как простагландины и металлопротеиназы [6, 7]. Согласно данным R. Romero и соавт., у женщин с ПРПО в микробиоте влагалища обычно выявляются некоторые виды бактерий рода *Mycoplasma*, а на-

иболее частые микроорганизмы, обнаруживаемые в амниотической полости, – *Sneathia*, *Ureaplasma parvum* и *U. urealyticum* [8].

По данным литературы, кровянистые выделения в первом триместре повышают риск ПРПО почти в 1,5 раза, а рецидив кровотечения – в семь раз [9, 10].

Оптимальный подход к качественной оценке состояния и лечению женщин с ПРПО остается сложной задачей. Тактика их ведения зависит от срока беременности и оценки потенциальных относительных рисков в родах по сравнению с рисками выжидательного ведения. Поэтому в настоящее время вопрос выбора рационального метода индукции родов при ПРПО остается крайне актуальным [11, 12].

Одним из главных факторов готовности организма женщины к родам является зрелость шейки матки (ШМ). Данный показатель также позволяет прогнозировать успешную индукцию родов [13].

В мировом акушерстве для определения степени зрелости ШМ используется шкала Бишопа. В клинической практике данный метод актуален, но весьма



субъективен, что является его существенным недостатком [14–17].

Показатели состояния ШМ, такие как консистенция и жесткость, оцениваемые методом эластографии, имеют особое значение в исходе преиндукции родов [18]. В настоящее время используется количественная (расчет коэффициента жесткости) и качественная (цветовая кодировка эластичности тканей) эластографическая оценка ШМ. По данным ряда исследований, коэффициент жесткости более объективный показатель, а значит, он наиболее информативен.

В современном акушерстве применяют механические и медикаментозные методы преиндукции родов [13, 19]. К механическим относят дилатацию ШМ путем баллонных катетеров, введение гигроскопических расширителей (Dilapan-S, ламинарии), к медикаментозным – простагландин E2, антигестаген мифепристон и окситоцин [20–22].

Dilapan-S – осмотический расширитель, механизм действия которого заключается в поглощении жидкости из окружающих тканей и постепенном разбухании [23]. Разбухшие и увеличенные в размерах стержни Dilapan-S оказывают давление на стенки цервикального канала, расширяя его. В результате происходит выделение простагландина [24]. Данный механизм безопасен, поскольку отсутствуют отрицательное влияние на плод и гиперстимуляция матки.

Цель – сравнить эффективность действия гигроскопического расширителя Dilapan-S в сочетании с пероральным применением мифепристона с действием Dilapan-S как механического метода подготовки ШМ к родам при ПРПО.

Материал и методы

Исследование с участием 100 беременных в возрасте 24–40 лет (средний возраст – $29,8 \pm 3,4$ года) проводилось в период 2019–2022 гг.

Критериями включения в исследование были одноплодная беременность, головное предлежание, срок гестации 37 недель и более, ПРПО (длительность безводного промежутка не более 12 часов), биологическая незрелость родовых путей (оценка ШМ по шкале Бишопа 0–5 баллов), умеренная преэклампсия.

Критерии исключения: многоплодная беременность, нарушения состояния плода и матери, не позволявшие отсрочить родоразрешение, наличие противопоказаний к проведению подготовки ШМ к родам и родам через естественные родовые пути, 2–4-я степени чистоты влагалищных мазков, хориоамнионит.

Перед началом подготовки ШМ к родам беременным выполняли стандартное обследование, включавшее анализы крови – клинический и биохимический, исследование С-реактивного белка, RW, ВИЧ, вирусных гепатитов В и С, определение группы и резус-фактора, бактериологическое исследование отделяемого цервикального

канала с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам и другим лекарственным препаратам, бактериологическое исследование содержимого влагалища, кардиотокографию, доплерометрию и ультразвуковое исследование плода.

Обследованные беременные были разделены на две группы. Первую составили 50 пациенток, которым проводилась подготовка ШМ с использованием гигроскопического расширителя Dilapan-S № 4 в сочетании с пероральным применением мифепристона 200 мг – интервал шесть часов и последующим извлечением расширителей через 12 часов. Дилататоры устанавливали одновременно с приемом второй таблетки мифепристона.

Во вторую группу вошли 50 беременных, у которых подготовка ШМ заключалась только в установке Dilapan-S № 4.

До начала преиндукции родов все участницы исследования были разделены на три подгруппы по степени зрелости ШМ на основании шкалы Бишопа: подгруппа А (n = 25) – 0–2 балла, подгруппа Б (n = 39) – 3–4 балла, подгруппа В (n = 36) – 4–6 баллов.

Каждой женщине проводилась эластография ШМ. Исследование выполняли на аппарате GE Voluson S10 трансвагинальным датчиком с частотой 6 МГц.

Эффективность методов преиндукции родов оценивали на основании степени зрелости ШМ по шкале Бишопа (8–12 баллов), показателей соноэластографии при условии начала регулярной родовой деятельности, а также благоприятных условиях для проведения инфузии окситоцина.

К критериям оценки эффективности методов отнесли продолжительность родов, соотношение частоты самопроизвольных родов и кесарева сечения, состояние новорожденного по шкале Апгар.

Для статистической обработки данных использовали электронные таблицы Microsoft Excel и пакет программ Statgraf (США). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В первой и второй группах средний возраст обследованных достоверно не отличался – $33 \pm 3,8$ и $29 \pm 3,41$ года соответственно. Группу комбинированной подготовки ШМ составили 45 (90%) первородящих и 5 (10%) повторнородящих. Во второй группе их насчитывалось 6 (72%) и 14 (28%) соответственно.

В обеих группах значимых различий в паритете родов, степени зрелости ШМ по шкале Бишопа и данных эластографии не отмечалось.

Исходя из анамнеза, у 38 (38%) из 100 пациенток во время беременности были зафиксированы микоплазмоз – 14 (36,8%), уреоплазмоз – 11 (28,9%), хламидиоз – 8 (21%) и трихомониаз – 5 (13,1%).

Подготовка шейки матки у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек предусматривает использование Dilapan-S – осмотического расширителя, механизм действия которого заключается в поглощении жидкости из окружающих тканей и постепенном разбухании. Разбухшие и увеличенные в размерах стержни Dilapan-S оказывают давление на стенки цервикального канала, расширяя его. В результате происходит выделение простагландина. Данный механизм безопасен, поскольку отсутствуют отрицательное влияние на плод и гиперстимуляция матки

Из общего числа обследуемых лишь у 31 (31%) пациентки отмечалось неосложненное течение гестационного периода. Наиболее распространенными осложнениями были угроза прерывания беременности – 31 (31%) и анемия – 38 (38%). Установлено, что из 31 пациентки с угрозой прерывания беременности у 14 (45,1%) имело место образование ретрохориальной гематомы.

В группе, где подготовка ШМ предполагала только установку Dilapan-S, 9 (18%) пациенткам потребовалось дополнительное введение расширителей, а 20 (40%) – инфузии окситоцина. В то же время в группе комбинированной подготовки ШМ (Dilapan-S и мифепристон) инфузии окситоцина применялись только у 12 (20%) пациенток. Дополнительного введения гипроскопического расширителя во второй группе не потребовалось.

Частота самопроизвольных родов в первой группе составила 89%, во второй – 71%. Оперативные роды путем кесарева сечения произошли в 11 и 29% случаев соответственно.

От момента начала преиндукции родов до начала регулярной родовой деятельности в первой группе прошло в среднем $10,2 \pm 2,6$ часа, во второй –

$18,1 \pm 1,8$ часа. Следует отметить, что при использовании комбинированного метода преиндукции у беременных с ПРПО значительно сокращается безводный промежуток, что благоприятно влияет на исход родов.

Средняя оценка состояния новорожденного в первой и второй группах по шкале Апгар составила $8,1 \pm 0,52$ и $8,3 \pm 0,41$ балла соответственно.

При проведении эластографии было выявлено, что до начала преиндукции родов в подгруппе А ШМ преимущественно окрашивалась синим цветом, что свидетельствовало о ее плотной консистенции, в подгруппах Б и В – в голубой и зеленый цвета соответственно, что указывало на среднюю плотность (как более эластичную, согласно шкале Бишопа, 3–4 и 4–6 баллов соответственно).

После преиндукции родов при выполнении соноэластографии в группе комбинированной подготовки, подгруппе А в основном наблюдалось зеленое окрашивание ШМ, что говорило о ее эластичности. В подгруппе Б зеленый цвет преобладал в области внутреннего и наружного зева, что говорило не только об эластичности, но и мягкости ШМ. В подгруппе В смешанная окраска определялась на всем протяжении ШМ, что подтверждало ее относительно высокую степень зрелости.

В группе, где подготовка ШМ к родам выполнялась только с помощью осмотического расширителя Dilapan-S, подгруппе А соноэластографические показатели указывали как на созревание ШМ, так и на содержание плотных элементов в структуре ее мышечных волокон: на всем протяжении ШМ преобладал зеленый цвет с вкраплениями синего. В подгруппе Б отмечалось зеленое и голубое окрашивание ШМ, переходившее в синий от внутреннего до наружного зева. У пациенток подгруппы В мягкость структуры ШМ подтверждало зеленое окрашивание, а жесткость тканей в области внутреннего зева – голубое.

Заключение

Как показал сравнительный анализ подготовки ШМ к родам двумя различными методами, наиболее эффективно комбинированное использование Dilapan-S и мифепристона по сравнению с Dilapan-S. Это объективно подтвердили данные эхоэластографии и субъективно – оценка степени зрелости ШМ по шкале Бишопа. 📌

Литература

1. Серов В.Н., Дегтярев Д.Н., Шмаков Р.Г. и др. Преждевременный разрыв плодных оболочек (преждевременное излитие вод). Акушерство и гинекология. 2015; 5: 14–32.
2. Мочалова М.Н., Мудров В.А., Мудров А.А. Роль состава околоплодных вод в структуре перинатальной патологии. Журнал акушерства и женских болезней. 2019; 68 (2): 95–108.
3. Болотских В.М., Рухляда Н.Н., Афанасьева М.Х. Преждевременное излитие околоплодных вод: этиология, патогенез, диагностика, тактика ведения беременности и родов, прогнозирование. СПб.: Эко-Вектор, 2019.



4. Паенди Ф.А., Цахилова С.Г., Тарасова Е.О. и др. Медикаментозная и механическая подготовка шейки матки к родам при преждевременном излитии околоплодных вод. Проблемы репродукции. 2021; 27 (2): 96–100.
5. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. Obstet. Gynecol. 2020; 135 (3): e80–e97.
6. Радзинский В.Е., Фукс А.М. Акушерство. Учебник. 2-е изд., перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
7. Brown R.G., Al-Memar M., Marchesi J.R., et al. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes. Transl. Res. 2019; 207: 30–43.
8. Oh K.J., Romero R., Park J.Y., et al. The earlier the gestational age, the greater the intensity of the intra-amniotic inflammatory response in women with preterm premature rupture of membranes and amniotic fluid infection by Ureaplasma species. Perinat. Med. 2019; 47 (5): 516–527.
9. Шубитидзе Н.Г., Густоварова Т.А., Вельская Г.Д., Таборидзе И.И. Значение нарушений уровня IL-6 при прогнозировании пролонгации беременности у беременных с дородовым излитием околоплодных вод. Вятский медицинский вестник. 2021; 2 (70): 29–32.
10. Шабалов Н.П., Шмидт А.А., Гайворонских Д.И. Перинатология. СПб.: СпецЛит, 2020; 68–69.
11. Тошева И.И., Ихтиярова Г.А. Исходы беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек. Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2020; 3 (1): 16–19.
12. Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н. и др. Предиктивное акушерство. М.: StatusPraesens, 2021.
13. WHO recommendations: induction of labour at or beyond term. Geneva: World Health Organization, 2018.
14. Ашурова Н.Г., Тошева И.И., Кудратова Д. Состояние готовности родовых путей у рожениц с дородовым разрывом плодных оболочек. Репродуктивная медицина. 2018; 2 (35): 32–35.
15. Middleton P., Shepherd E., Morris J., et al. Induction of labour at or beyond 37 weeks' gestation. Cochrane Database Syst. Rev. 2020; 7 (7): CD004945.
16. Баев О.Р., Бабич Д.А. Сравнение эффективности индукции родов при беременности «Full term» и «Late term». Акушерство и гинекология. 2020; 2: 97–103.
17. Grobman W.A., Caughey A.B. Elective induction of labor at 39 weeks compared with expectant management: a meta-analysis of cohort studies. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019; 221 (4): 304–310.
18. Бабич Д.А., Баев О.Р., Федоткина Е.П., Гус А.И. Диагностические возможности эхоэластографии в акушерстве и гинекологии. Акушерство и гинекология. 2019; 7: 5–12.
19. Соловьева А.В., Кузнецова О.А., Смирнова Т.В. Индукция родов: курс на эффективность и безопасность (обзор мировых данных). Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2022; 3 (37).
20. Шавзи Н.Н. Современные подходы в диагностике преждевременного разрыва плодных оболочек у беременных женщин. Новый день в медицине. 2020; 1 (29): 453–456.
21. Хаддад Х., Оразмурадов А.А., Кыртиков С.И., Зокирова Н.М. Современные механические методы подготовки шейки матки к родам. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021; 9 (3): 36–38.
22. Mohapatra S. A comparative study on the role of oral mifepristone and endocervical prostaglandin as preinduction cervical ripening agent. Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. 2020; 10 (1): 215.
23. Кукарская И.И., Хасанова В.В., Кукарская Е.Ю. Опыт применения гигроскопического расширителя Dilapan-S при подготовке шейки матки к родам. Вестник СурГУ. Медицина: научно-практический журнал. 2020; 2 (44).
24. Nicholson S.M., Smith O., Hatt S., et al. A randomised open-label trial to assess outpatient induction of labour (HOMEIND) and compare efficacy of Propess vs Dilapan-S® for induction of labour at 39 weeks' gestation in normal risk nulliparous women: study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2023; 24 (1): 135.

Combined Preparation of the Cervix in Pregnant Women with Premature Rupture of the Membranes

F.A. Paendi, S.G. Tsakhilova, PhD, Prof., N. Sakvarelidze, PhD, Ye.S. Lyashko, PhD, Prof., A.V. Zamilova, PhD, D.A. Kazaryan, D.M. Kochev

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

Contact person: Svetlana G. Tsakhilova, tsakhilovas@mail.ru

Premature rupture of the membranes occurs in about 11% of all pregnancies. The optimal approach to the qualitative assessment of the condition and treatment of women with this complication remains a difficult task. The choice of a rational method of induction of labor in case of premature rupture of the fetal membranes depends on the degree of maturity of the cervix.

Keywords: premature rupture of fetal membranes, cervix, pre-induction of labor, Dilapan-S, elastography

Длительность безрецидивного периода после применения препарата Ацилакт Дуо в качестве второй линии терапии при бактериальном вагинозе

Е.В. Тихомирова, к.м.н., В.Е. Балан, д.м.н., проф., Е.В. Кручинина, к.м.н., С.А. Орлова, Ю.П. Титченко, к.м.н., П.В. Балан, к.б.н., А.А. Жильцова, В.Я. Яцюк, д.ф.н., проф.

Адрес для переписки: Елена Владиславовна Тихомирова, heltik03@gmail.com

Для цитирования: Тихомирова Е.В., Балан В.Е., Кручинина Е.В. и др. Длительность безрецидивного периода после применения препарата Ацилакт Дуо в качестве второй линии терапии при бактериальном вагинозе. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (44): 10–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-44-10-16

Цель – оценить эффективность различных методов двухэтапной комбинированной терапии бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста, а также длительность ремиссии.

Материал и методы. В исследование были включены 50 пациенток в возрасте 18–45 лет (средний возраст – $29,6 \pm 4,5$ года) с бактериальным вагинозом (БВ). Первую группу составили 25 пациенток, получавших на первом этапе крем клиндамицин 2% вагинально один раз в сутки в течение семи дней. Второй этап лечения предусматривал использование крема дозированного, содержащего ацидофильные бактерии + витаминно-минеральный белково-пептидный комплекс Суперлимфлайф (Ацилакт Дуо), интравагинально один раз в день на ночь в течение десяти дней. Во вторую группу вошли 25 пациенток, получавших на первом этапе крем клиндамицин интравагинально один раз на ночь в течение семи дней. На втором этапе использовался препарат, содержащий лиофилизированную культуру *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini* численностью не менее 1×10^8 КОЕ, капсула которого вводилась интравагинально один раз на ночь в течение 14 дней. Третий этап для обеих групп – контроль рецидива спустя три месяца по окончании второго этапа терапии.

Результаты. Эффективность лечения БВ – отсутствие рецидивов через три месяца составила 92% ($n = 46$). Продолжительность ремиссии – $88 \pm 3,1$ дня в группе адъювантной терапии кремом Ацилакт Дуо ($n = 24$) и $82 \pm 2,3$ дня в группе сравнения ($n = 22$). У всех пациенток среднее значение рН влагалища до лечения составляло $5,5 \pm 0,4$, после лечения – $4,541 \pm 0,143$ в первой группе и $4,976 \pm 0,241$ – во второй. До лечения в обеих группах был выявлен патологический дисбиоз различной степени выраженности (нормоценоз не обнаружен). После лечения у 22 (88%) пациенток первой группы и 18 (72%) – второй микрофлора влагалища была нормальной. На третьем визите (через 45 дней) в первой группе нормальная микрофлора влагалища сохранялась у 21 (84%) пациентки, во второй – у 16 (64%). На четвертом визите (через три месяца) рецидив наблюдался у одной пациентки первой группы и трех второй группы.

Выводы. Ацидофильные бактерии + витаминно-минеральный белково-пептидный комплекс Суперлимфлайф (крем дозированный Ацилакт Дуо) быстро восстанавливают рН влагалища и способствуют росту численности полезных лактобактерий, что приводит к формированию оптимальной и естественной микрофлоры, препятствующей появлению дисбиоза у пациенток репродуктивного возраста. Применение данного комплекса ассоциируется с долгим пролонгированным эффектом и низким процентом рецидива.

Ключевые слова: репродуктивный возраст, бактериальный вагиноз, микробиом, рН влагалищного содержимого, Фемофлор, пептидно-белковый комплекс из лейкоцитов крови свиней, лактобактерии



Введение

Микробиом представляет собой разнообразие бактерий как внутри, так и снаружи нашего организма [1]. Микробиота влагалища является частью общего микробиома и важна для женщин всех возрастов, поскольку влияет на состояние влагалища. Изменения урогенитальной микробиоты повышают риск серьезной урогенитальной патологии, восходящих инфекций, сексуальных расстройств, негативно отражаются на сексуальном здоровье и общем качестве жизни. Доказано, что среда, богатая видами *Lactobacillus*, ассоциируется со здоровым состоянием влагалища [2–4]. Несмотря на то что во влагалище обитают и другие анаэробные и аэробные бактерии, у большинства женщин преобладают именно *Lactobacillus*. Лактобациллы вырабатывают перекись водорода и молочную кислоту, обладающие антибактериальными свойствами.

Лактобациллы считаются преобладающим видом нормальной микрофлоры вульвы и влагалища (10^6 – 10^9 КОЕ/мл секрета). Основными видами лактобацилл, встречающимися во влагалище, являются *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum* и *L. cellobiosum* [5, 6]. Основная функция лактобацилл во влагалище – обеспечение кислой среды и предотвращение роста условно-патогенных микроорганизмов.

Бактериальный вагиноз (БВ) – клиническое состояние, не связанное с воспалительными заболеваниями влагалища или инфекциями, передаваемыми половым путем. При БВ нормальная микробиота влагалища, состоящая в основном из молочнокислых бактерий, замещается другими микроорганизмами, особенно анаэробами. Причины такого изменения микробиоты влагалища до конца не известны, но считается, что важную роль играют гигиена половых органов, местный и системный иммунный статус, эндокринные изменения, генетические факторы и частое применение антибиотиков [7–9].

Из-за снижения содержания лактобацилл во влагалище колонизируется различными анаэробными и аэробными патогенами, что приводит к развитию БВ и рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей. Как следствие – развитие неблагоприятных акушерских осложнений в репродуктивном периоде и урогенитальной патологии в пре- и постменопаузе.

Нарушение микробиоты влагалища при БВ включают отсутствие лактобацилл, продуцирующих перекись водорода, наличие *Gardnerella vaginitis*, грамотрицательных анаэробов (*Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Mycoplasma hominis*, *U. urealyticum*) [10–13].

К основному клиническому признаку БВ относятся наличие пенистости, белых или серых однородных выделений из влагалища с неприятным запахом. Такой симптом может сохраняться в течение многих лет [14–17].

Этиотропная терапия базируется на использовании препаратов различных групп, активных в отношении основных возбудителей [17, 18]. Попытки решить проблему лечения БВ только антимикробными препаратами оказались не совсем удачными.

Современная концепция лечения заключается в сокращении продолжительности проявления основных симптомов заболевания и снижении вероятности развития осложнений не только за счет устранения факторов, вызывающих воспаление, но и за счет улучшения иммунных механизмов [19]. Речь идет о максимальном устранении или нейтрализации факторов, вызывающих обострение вирусных заболеваний, улучшении пищевого статуса, регенерации кожи и слизистых оболочек, укреплении иммунитета. В то же время даже при адекватной терапии не исключена вероятность рецидивов в разные сроки после лечения. Это может быть связано с подавлением роста лактобактерий, а также условно-патогенных микроорганизмов и недостаточными условиями для их восстановления. Перспективным направлением в лечении БВ считается использование дополнительных составов лактобактериосодержащих препаратов. Дополнительные составы лактобактериосодержащих препаратов изучаются на протяжении многих лет. Лактобактериосодержащие препараты могут восстанавливать гомеостаз влагалища за счет ряда механизмов, включая улучшение барьерной функции эпителия, образование колоний комменсальных бактерий, предотвращение прикрепления патогенных бактерий, снижение рН, увеличение выработки и секреции антимикробных пептидов, повышение местного иммунитета и улучшение состояния влагалища [20].

Цель лечения БВ – восстановление нормальной микрофлоры влагалища и подавление роста микроорганизмов, не свойственных данному микробиозу влагалища. В связи с этим лечение БВ предполагает применение лактобактериосодержащих средств или средств, создающих условия для восстановления флоры, в течение не менее десяти дней после основного курса лечения. Специфическое действие этих средств заключается в восстановлении нормального уровня лактобактерий во влагалищном отделяемом и предотвращении рецидивов заболевания [7, 21]. В последние годы на фармацевтическом рынке появился крем дозированный Ацилакт Дуо в форме суппозитория для интравагинального введения. Ацидофильные бактерии, входящие в состав Ацилакт Дуо, оказывают антагонистическое действие на широкий спектр патогенных и условно-патогенных бактерий, таких как *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli* и *Proteus* spp., улучшают обменные процессы и способствуют восстановлению врожденного иммунитета. Ацилакт Дуо метаболизирует гликоген в эпителии влагалища в молочную кислоту и поддерживает рН влагалища в пределах 3,8–4,3. Высокая концентрация молочной кислоты создает неблагоприятные условия для жизне-

деятельности кислоточувствительных патогенных и условно-патогенных бактерий.

Суперлимфлайф, также входящий в состав Ацилакт Дуо, способствует восстановлению местного иммунитета слизистых оболочек, заживлению раневых дефектов, снижает выраженность воспалительных реакций.

Цель исследования – оценить эффективность различных методов двухэтапной комбинированной терапии бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста, а также длительность ремиссии.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациенток (n = 50)

Показатель	Значение
Возраст, лет	29,6 ± 4,5
Вес, кг	63,1 ± 5,9
Рост, см	163,9 ± 4,7
Менархе, лет	12,8 ± 1,3
Число беременностей, абс.	2,4 ± 2,2
Число родов, абс.	0,8 ± 0,9
Число аборт, абс.	1,3 ± 2,3

Таблица 2. Дизайн исследования

Действия/визит	Скрининг/ визит 0	Рандомизация/ визит 1	Оценка эффективности терапии/визит 2 по окончании терапии	Оценка длительности ремиссии/визит 3 через 21 день после окончания терапии	Повторная оценка длительности ремиссии/визит 4 после окончания терапии
День исследования	0*	5	24–27**	45–48**	Через 3 месяца
Проведение анализов (RW, ВИЧ, ИППП)	X				
Оценка критериев включения/исключения	X				
Сбор анамнеза и данных о сопутствующей терапии	X				
Оценка динамики жалоб пациента	X		X	X	X
Физикальное обследование	X	X	X	X	X
Измерение pH влагалищного содержимого	X		X	X	X
Оценка динамики клинических проявлений заболевания	X	X	X	X	X
Фемофлор-16	X		X	X	
Микроскопия мазка (V, C, U)	X		X	X	X
Назначение и распределение исследуемого препарата		X			
Оценка эффективности терапии			X	X	X

* Визит 0 является скрининговым. Промежуток между визитом 0 и визитом 1 не должен превышать трех дней.

** Допускается отклонение от графика визитов ± 3 дня.

Примечание. ВИЧ – вирус иммунодефицита человека. ИППП – инфекции, передаваемые половым путем.

Материал и методы

В исследовании, проведенном в поликлиническом отделении ГБУЗ МО МОНИИАГ, участвовали 50 пациенток в возрасте 18–45 лет (средний возраст – 29,6 ± 4,5 года) с БВ. Общая характеристика пациенток представлена в табл. 1. Первую группу составили 25 пациенток, получавших на первом этапе крем клиндамицин 2% вагинально один раз в сутки в течение семи дней. Второй этап лечения предусматривал использование крема дозированного, содержащего ацидофильные бактерии + витаминно-минеральный белково-пептидный комплекс Суперлимфлайф (Ацилакт Дуо), интравагинально один раз в день на ночь в течение десяти дней.

Во вторую группу вошли 25 пациенток, получавших на первом этапе крем клиндамицин интравагинально один раз на ночь в течение семи дней. На втором этапе лечения использовали препарат, содержащий лиофилизированную культуру *L. casei rhamnosus Doderleini* численностью не менее 1×10^8 КОЕ, интравагинально один раз на ночь в течение 14 дней. Третий этап для обеих групп – контроль рецидива через три месяца после окончания второго этапа терапии. Дизайн исследования представлен в табл. 2.



Критерии включения в исследование:

- возраст 18–45 лет;
- бактериальный вагиноз;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- положительный ВИЧ-статус;
- вирусные гепатиты В и С;
- злокачественное новообразование любой локализации в анамнезе;
- нарушения углеводного обмена;
- любые отклонения от референсных значений, установленные в клиническом и биохимическом анализах крови перед включением в исследование;
- любые другие клинически значимые острые и хронические заболевания.

Для оценки эффективности терапии у всех участников исследования измеряли pH влагалищного содержимого, выполняли мазок на флору, ПЦР в режиме реального времени (Фемофлор-16) сразу после терапии, через 21 день и затем через три месяца после окончания лечения. Длительность безрецидивного периода в обеих группах оценивали через 21 и 90 дней после окончания терапии.

Критерии эффективности терапии:

- отсутствие жалоб на зуд во влагалище и обильные пенистые или желтоватые выделения с неприятным запахом;

- отсутствие объективных клинических признаков – обильных пенистых выделений;
- лабораторные показатели при микроскопическом исследовании – отсутствие ключевых клеток;
- Фемофлор-16 – отсутствие *G. vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Ureaplasma* spp., *M. hominis*, *Candida* spp. и др.

Результаты

В результате исследования эффективность терапии БВ достигла 92% (n = 46). Длительность ремиссии в группе адъювантной терапии препаратом Ацилакт Дуо составила $88 \pm 3,1$ дня (n = 24), в группе сравнения – $82 \pm 2,3$ дня (n = 22); p < 0,5 (табл. 3).

У всех женщин определяли pH влагалища до и после терапии. У всех пациенток среднее значение pH влагалища до начала терапии составило $5,5 \pm 0,4$. После терапии в первой группе среднее значение pH соответствовало $4,541 \pm 0,143$, во второй группе – $4,976 \pm 0,241$ (табл. 4, рис. 1).

В данном исследовании до и после терапии оценивали микробиоценоз влагалища методом ПЦР. При этом анализировали достижение пациентками нормоценоза влагалища на фоне терапии. У пациенток обеих групп до лечения был выявлен дисбиоз влагалища различной степени выраженности (нормоценоз не обнаружен). После терапии

(АЦИДОФИЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ + СУПЕРЛИМФЛАЙФ*)

СПОСОБСТВУЮТ ВОССТАНОВЛЕНИЮ МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА И МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА



*СУПЕРЛИМФЛАЙФ – витаминно-минеральный белково-пептидный комплекс

1. А.Т. Уруймагова, В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова, А.Е. Донников, П.Р.Абакарова, Э.Р. Довлетханова, К.И. Гусаков, А.А. Одыванова «Эффективность и приемлемость двухэтапной терапии рецидивирующего бактериального вагиноза» Акушерство и Гинекология. №11 2021
2. Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровикова, С.А. Залесская «Атрофический вагинит у пациенток репродуктивного возраста» Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, №3 2021
3. Аннотация

АЦИЛАКТ DUO

крем дозированный для интимной гигиены

БАЛАНС И ПОДДЕРЖКА!

УНИКАЛЬНЫЙ СОСТАВ СПОСОБСТВУЕТ:

- Восстановлению баланса микрофлоры влагалища^{1,2,3}
- Поддержанию уровня pH на физиологическом уровне^{2,3}
- Нормализации местного иммунного ответа^{1,2}
- Снижению воспалительных проявлений³
- Повышению устойчивости к различному роду инфекций³
- Снижению частоты рецидивирования^{1,2}



ООО «ЦИ «ИммуноХелп»
105187 г. Москва, ул. Щербаковская д.53 к.15,
Тел/факс: +(495) 729-49-20
email: info@immunohelp.ru

Таблица 3. Эффективность лечения

Диагностические критерии	Визит 0		Визит 1		Визит 2		Визит 3		Визит 4	
	1-я группа	2-я группа								
Жалобы: зуд и дискомфорт во влагалище	Есть	Есть	Нет							
Обильные пенистые выделения	Есть	Есть	Нет							
«Ключевые» клетки в мазках	Есть	Есть	Нет							

Таблица 4. Значение pH влагалища

Значение вагинального индекса созревания	До лечения	После лечения
Первая группа	5,523 ± 0,451	4,541 ± 0,143
Вторая группа	5,513 ± 0,423	4,976 ± 0,241

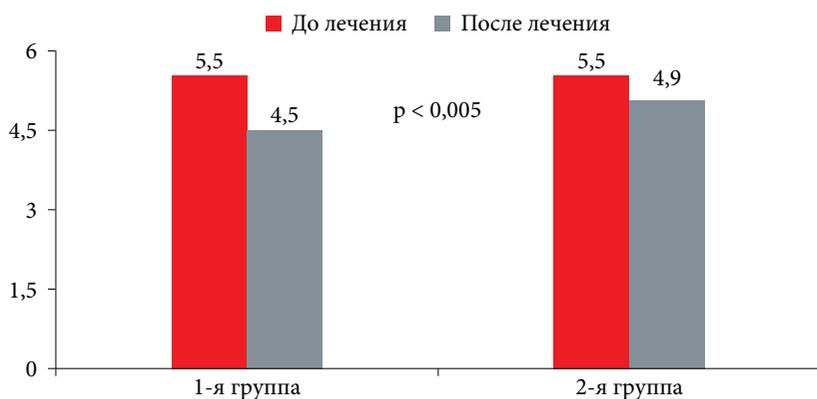


Рис. 1. Динамика изменений pH влагалища на фоне терапии

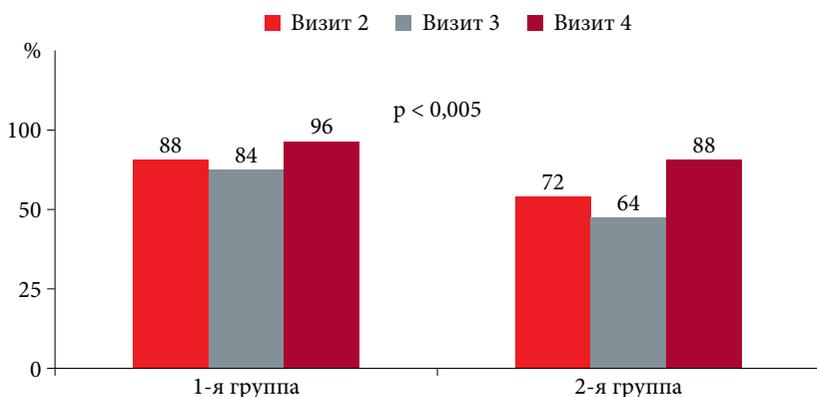


Рис. 2. Динамика изменения микрофлоры влагалища на фоне терапии (определение нормоценоза)

на визите 2 (через 21 день) нормоценоз влагалища отмечался у 22 (88%) пациенток первой группы и 18 (72%) пациенток второй группы. На визите 3 (через 45 дней от начала терапии) нормоценоз имел место у женщин 21 (84%) пациентки первой группы и 16 (64%) пациенток второй группы. На визите 4 (через три месяца) рецидив зафиксирован у 1 (4%) пациентки первой группы и 3 (12%) пациенток второй группы (рис. 2).

Сравнительный анализ показал достоверную разницу между первой и второй группой ($p < 0,005$). В первой группе в отличие от второй нормальный микроценоз влагалища выявлялся чаще на втором, третьем и четвертом осмотре, что доказывает наибольшую эффективность комплекса ацидофильных бактерий + витаминно-минерального белково-пептидного комплекса Суперлимф-лайф (Ацилакт Дуо). Однако у двух пациентов обеих групп при включении в исследование была выявлена *Candida* spp., причем качественная реакция с *Candida* spp. имела место в 9 (18%) случаях при повторном обследовании на визите 2 (5/50 (10%) в первой группе, 4/50 (8%) – во второй), а *Candida* spp. была выявлена у 17 (34%) пациенток на визите 3 (10 (20%) в первой группе, 7 (14%) – во второй).

Безопасность оценивали у всех 50 участниц исследования. Нежелательной динамики не зарегистрировано. Лечение переносилось хорошо, комплаентность была высокой. У 1 (2%) пациентки второй группы возникло побочное явление в виде аллергической реакции (отек слизистой оболочки влагалища), лечение было прекращено до конца исследования.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие *Candida* spp. во влагалищном секрете до начала лечения является негативным фактором для исхода лечения. В комбинированную терапию необходимо включать противогрибко-



вые препараты. Достоверные данные о влиянии лечения по элиминации *Candida* spp. на продолжительность безрецидивного периода отсутствуют.

В нашем исследовании при динамическом изучении вагинального секрета всех выявленных групп микробиоты только наличие *Candida* spp. достоверно ассоциировалось с сокращением безрецидивной продолжительности БВ.

В исследовании В.Н. Прилепской и соавт. [22] показано, что двухэтапная терапия с включением крема дозированного Ацилакт Дуо повышает эффективность антибактериальной терапии при сочетанном применении за счет нормализации местного иммунного ответа, выработки определенных цитокинов (интерлейкин 1, фактор некроза опухоли альфа), способствует более устойчивому восстановлению нормального соотношения представителей микробиоты влагалища, снижению частоты рецидивирования процесса. При сбалансированной работе факторов врожденного иммунитета происходит активация адаптивного иммунитета, в результате чего достигается нормоценоз [22].

В нашем исследовании подтверждено, что применение крема дозированного – ацидофильные бактерии + витаминно-минеральный белково-пептидный комплекс Суперлимфлайф (Ацилакт Дуо) вагинально один раз в день на ночь в течение десяти дней в дополнение к этиотропной терапии ассоциировалось с большей продолжительностью безрецидив-

ного интервала (три месяца) при БВ. Добавление Ацилакт Дуо к комбинированному лечению улучшает исход БВ.

Препараты, содержащие лиофилизированные культуры молочнокислой бактерии *L. casei rhamnosus Doderleini*, также эффективны в комбинированном лечении БВ. Тем не менее подход к лечению этого заболевания должен быть индивидуальным. Десятидневный курс Ацилакта Дуо на 40% короче 14-дневного курса препаратов, содержащих лиофилизированные культуры молочнокислой бактерии *L. casei rhamnosus Doderleini*, что повышает приверженность пациенток лечению.

Выводы

Инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовой системы, а также БВ представляют серьезную проблему для женщин репродуктивного возраста, в том числе с бессимптомным течением. Воспалительные заболевания мочеполовой системы связаны, в частности, с качественными и количественными характеристиками микрофлоры, а также особенностями местного и системного иммунитета.

Ацидофильные бактерии + витаминно-минеральный белково-пептидный комплекс Суперлимфлайф (Ацилакт Дуо) быстро и эффективно восстанавливают оптимальную кислотность (pH) во влагалище и способствуют росту полезных молочнокислых бактерий. ❀

Литература

1. Vrees R.A. Evaluation and management of female victims of sexual assault. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2017; 72 (1): 39–53.
2. Unger E.R., Fajman N.N., Maloney E.M., et al. Anogenital human papillomavirus in sexually abused and nonabused children: a multicenter study. *Pediatrics.* 2011; 128 (3): e658–e665.
3. Kreimer A.R., Rodriguez A.C., Hildesheim A., et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103 (19): 1444–1451.
4. Айламазян Э.К., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота женщины и исходы беременности. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2016; LXV (4): 6–14.
5. Claydon E., Murphy S., Osborne E.M., et al. Rape and HIV. *Int. J. STD AIDS.* 1991; 2 (3): 200–201.
6. Murphy S., Kitchen V., Harris J.R., Forster S.M. Rape and subsequent seroconversion to HIV. *BMJ.* 1989; 299 (6701): 718.
7. Du Mont J., Myhr T.L., Husson H., et al. HIV postexposure prophylaxis use among Ontario female adolescent sexual assault victims: a prospective analysis. *Sex. Transm. Dis.* 2008; 35 (12): 973–978.
8. Neu N., Heffernan-Vacca S., Millery M., et al. Postexposure prophylaxis for HIV in children and adolescents after sexual assault: a prospective observational study in an urban medical center. *Sex. Transm. Dis.* 2007; 34 (2): 65–68.
9. Loutfy M.R., Macdonald S., Myhr T., et al. Prospective cohort study of HIV post-exposure prophylaxis for sexual assault survivors. *Antivir. Ther.* 2008; 13 (1): 87–95.
10. Announcement: Updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV – United States, 2016. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2016; 65 (17): 458.
11. Ford N., Venter F., Irvine C., et al. Starter packs versus full prescription of antiretroviral drugs for postexposure prophylaxis: a systematic review. *Clin. Infect.* 2015; 60 (Suppl 3): S182–S186.
12. Jenny C., Crawford-Jakubiak J.E. The evaluation of children in the primary care setting when sexual abuse is suspected. *Pediatrics.* 2013; 132 (2): e558–e567.
13. Girardet R.G., Lahoti S., Howard L.A., et al. Epidemiology of sexually transmitted infections in suspected child victims of sexual assault. *Pediatrics.* 2009; 124 (1): 79–86.

14. Schwandt A., Williams C., Beigi R.H. Perinatal transmission of *Trichomonas vaginalis*: a case report. *J. Reprod. Med.* 2008; 53 (1): 59–61.
15. Adachi K., Nielsen-Saines K., Klausner J.D. Chlamydia trachomatis infection in pregnancy: the global challenge of preventing adverse pregnancy and infant outcomes in sub-Saharan Africa and Asia. *Biomed Res. Int.* 2016; 2016: 9315757.
16. Sabeena S., Bhat P., Kamath V., Arunkumar G. Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017; 43 (3): 429–435.
17. Adams J.A., Farst K.J., Kellogg N.D. Interpretation of medical findings in suspected child sexual abuse: an update for 2018. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2018; 31 (3): 225–231.
18. Kellogg N.D., Melville J.D., Lukefahr J.L., et al. Genital and extragenital gonorrhoea and chlamydia in children and adolescents evaluated for sexual abuse. *Pediatr. Emerg. Care.* 2018; 34 (11): 761–766.
19. Gavril A.R., Kellogg N.D., Nair P. Value of follow-up examinations of children and adolescents evaluated for sexual abuse and assault. *Pediatrics.* 2012; 129 (2): 282–289.
20. Bandea C.I., Joseph K., Secor E.W., et al. Development of PCR assays for detection of *Trichomonas vaginalis* in urine specimens. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51 (4): 1298–1300.
21. Gallion H.R., Dupree L.J., Scott T.A., Arnold D.H. Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* in female children and adolescents evaluated for possible sexual abuse: a comparison of the InPouch TV culture method and wet mount microscopy. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2009; 22 (5): 300–305.
22. Уруймагова А.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. и др. Эффективность и приемлемость двухэтапной терапии рецидивирующего бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология.* 2021; 11: 202–212.

The Duration of the Relapse-Free Period After the Use of the Drug Acilact Duo As a Second Line of Therapy for Bacterial Vaginosis

Ye.V. Tikhomirova, PhD, V.Ye. Balan, PhD, Prof., Ye.V. Kruchinina, PhD, S.A. Orlova, Yu.P. Titchenko, PhD, P.V. Balan, PhD, A.A. Zhiltsova, V.Ya. Yatsyuk, PhD, Prof.

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

Contact person: Yelena V. Tikhomirova, heltik03@gmail.com

Purpose to evaluate the effectiveness of various methods of two-stage combined therapy of bacterial vaginosis in women of reproductive age. To evaluate the duration of remission.

Materials and methods. 50 female patients aged 18–45 years (mean age – 29.6 ± 4.5 years) with bacterial vaginosis (BV) were included in the study. The first group consisted of 25 patients receiving clindamycin cream 2% applied vaginally once a day for seven days. The second stage of treatment of this group consisted of one suppository containing acidophilus bacteria + vitamin-mineral-protein-peptide complex Superlimflife (Acilact Duo) administered intravaginally once a day at night for 10 days. The second group consisted of 25 patients who received clindamycin cream intravaginally once at night for 7 days. For the second stage of treatment, a preparation containing a lyophilized culture of *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini* with an abundance of at least 1×10^8 CFU was used, a capsule of which was administered intravaginally once a night for 14 days. The third stage for both groups was relapse control 3 months after the end of the second stage of therapy.

Results. The efficacy of BV treatment was 92% ($n = 46$). Remission duration was 88 ± 3.1 days in the group of women who received adjuvant therapy with Acilact Duo cream ($n = 24$) and 82 ± 2.3 days in the comparison group ($n = 22$). In all patients, the mean pre-treatment vaginal pH was 5.5 ± 0.4 . After treatment, the mean vaginal pH value was 4.541 ± 0.143 in group 1 and 4.976 ± 0.241 in group 2. Before treatment, pathologic vaginitis of varying degrees of severity was detected in both groups (normal vaginitis was not detected). After treatment, 88% (22/25) of group 1 patients and 72% (18/25) of group 2 patients had normal vaginal stricture; on day 3 (after 45 days), 84% (21/25) of group 1 patients and 64% (16/25) of group 2 patients had normal stricture. At the 4th visit (after 3 months), recurrence was observed in 1 of 25 women in group 1 compared to group 2, where recurrence occurred in 3 of 25 women.

Conclusions. Acidophilus bacteria + vitamin-mineral-protein-peptide complex Superlimflife (cream dosed Acilact Duo) quickly restores optimal vaginal acidity (pH value) and promotes the growth of beneficial lactobacilli, resulting in an optimal and natural microflora that prevents the appearance of dysbiosis in patients of reproductive age. It also shows a long-lasting effect and low relapse rate.

Keywords: reproductive age, bacterial vaginosis, microbiome, pH of vaginal contents, Femoflor, peptide-protein complex from pig blood leukocytes, lactobacillus

Острые воспалительные заболевания придатков матки: ультразвуковая диагностика и оценка эффективности лечения

А.Ю. Исламова¹, А.Э. Эседова, д.м.н., проф.¹, Ш.Н. Нурмагомедова², Т.С. Магомедова¹, Ф.С. Мамедов¹

Адрес для переписки: Альбина Юсуповна Исламова, umavovaalbina@mail.ru

Для цитирования: Исламова А.Ю., Эседова А.Э., Нурмагомедова Ш.Н. и др. Острые воспалительные заболевания придатков матки: ультразвуковая диагностика и оценка эффективности лечения. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (44): 17–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-44-17-19

Введение. Воспалительные заболевания придатков матки занимают особое место в гинекологической практике. Для диагностики и оценки эффективности лечения таких заболеваний применяют эхографию. **Материал и методы.** 113 участниц исследования с острыми воспалительными заболеваниями придатков матки были разделены на две группы (катаральный процесс и tuboовариальные образования соответственно). Комплексное лечение больных основной подгруппы предполагало использование магнитолазерной терапии и озонотерапии. Пациентки контрольной подгруппы получали традиционное лечение.

Результаты и обсуждение. Для ультразвуковой картины острого аднексита характерны высокая звукопроводимость яичниковой ткани, увеличение размеров яичников, неравномерное расширение и утолщение стенки маточных труб, наличие в них неоднородного содержимого. В 60–65% случаев наблюдается свободная жидкость в дугласовом пространстве. По данным эхографии, у 25 (52%) пациенток основной подгруппы и 23 (48%) – контрольной имели место гнойные tuboовариальные образования придатков матки диаметром до 5–6 см с несмещаемой взвесью средней эхогенности. Жидкостные образования болезненные при надавливании вагинальным датчиком, что определялось на сканограммах. У 10 (40,0%) пациенток основной подгруппы и 8 (34,8%) – контрольной образования овальной формы, у 8 (32,0%) и 9 (39,1%) больных соответственно – трубчатой, что расценивалось как пиосальпинкс. Tuboовариальный абсцесс с преобладанием кистозного компонента, размытыми контурами, невозможностью четко идентифицировать яичник, сложной ультразвуковой картиной выявлен у 7 (28,0%) больных основной подгруппы и 6 (26,0%) – контрольной.

Заключение. Эхография позволяет диагностировать острый аднексит и гнойные мешотчатые образования придатков матки. В схему лечения целесообразно включать магнитолазерную и озонотерапию.

Ключевые слова: эхография, аднексит, tuboовариальное образование, магнитолазер, озон

Введение

Воспалительные заболевания органов малого таза, преимущественно аднексит (90%), занимают важное место в гинекологической практике [1, 2]. Острые воспалительные процессы гениталий подразделяют на неосложненные и осложненные, среди которых выделяют пиосальпинкс (45%), tuboовариальные образования (20%), пиовар (16%), гнойный сальпингит (8%) [3, 4]. По данным литературы, частота летальных исходов при данной патологии – 1,5–4%. Тем не менее своевременная комплексная фармакотерапия эффективна, хотя не исключены последствия в виде спаечных процессов, бесплодия, неврологических нарушений [5–7].

Для диагностики и оценки эффективности лечения воспалительных заболеваний органов малого таза широко применяется эхография [8, 9]. Диагностическая точность

метода составляет 80–92%, что обусловлено использованием ультразвуковой и компьютерной техники экспертного класса, влагалищной методики, электронных датчиков с переменной частотой [10, 11].

Материал и методы

В исследование включено 113 пациенток с острыми воспалительными заболеваниями придатков матки в возрасте 19–46 лет, которые были разделены на две группы. Первую составили 65 (57,5%) больных острым неосложненным аднекситом, из них в основную подгруппу вошла 31 пациентка, которой наряду с антибактериальной терапией назначали магнитолазер и озон, в подгруппу сравнения – 34 пациентки, получавшие только традиционное лечение. Вторую группу составили 48 (42,5%) пациенток с гнойными

тубоовариальными образованиями. В основную подгруппу вошли 25 больных, которым в комплексе с антибактериальной, противовоспалительной терапией назначали магнитолазер и медицинский озон, в подгруппу сравнения – 23 пациентки, получавшие традиционную терапию. Больные по группам распределялись методом случайной выборки. Диагноз острых воспалительных заболеваний органов малого таза устанавливали на основании клинико-лабораторных (белки острой фазы воспаления, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности, микробиологическое исследование, средние молекулы, цитокины воспаления) и инструментальных исследований (эхография, лазерная биофотометрия, лапароскопия). Эффективность терапии (физические факторы и традиционное лечение) оценивали исходя из результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Для эхографических исследований малого таза в режиме реального времени использовали аппарат Voluson E10 BT21 (Австрия), в комплект которого входят трансвагинальный (5–10 МГц) и трансабдоминальный конвексный датчики (3–6 МГц).

В диагностике и лечебном процессе применяли современную модель серии аппаратов магнитолазерной терапии «МилтаФ-8-01», терапевтический эффект которого основан на одновременном воздействии нескольких преформированных физических факторов. Магнитолазерную терапию проводили трансвагинально с использованием прямой насадки в конце острой стадии воспаления, при переходе острого воспалительного процесса в подострый. Курс лечения состоял из 10–12 сеансов. По показаниям через 1–1,5 месяца рекомендовали повторный курс воздействия физическими факторами.

Озонотерапия проводилась с помощью аппарата УОТА-60-01 «Медозон», который позволяет получать газовую смесь с необходимой концентрацией озона. Методика применения заключалась в парентеральном капельном введении 0,9%-ного физиологического раствора хлорида натрия с концентрацией озона 2–3 мкг/мл, скорость – 30 капель в течение первых пяти минут, впоследствии 50–60 капель (при объеме 200 мл – 20–30 минут, при 400 мл – 40–50 минут). Процедуры выполнялись ежедневно первые 4–5 суток, далее два-три раза в неделю (всего 6–8 сеансов).

Результаты

Для ультразвуковой картины острого воспалительного процесса придатков матки характерны высокая звукопроводимость яичниковой ткани, увеличение размеров яичников, неравномерное расширение и утолщение стенки маточных труб, наличие в них неоднородного содержимого. В 60–65% случаев наблюдается наличие свободной жидкости в дугласовом пространстве, процесс преимущественно двусторонний. При эхографическом исследовании органов малого таза при остром аднексите у 19 (61,2%) пациенток основной подгруппы и 22 (64,8%) пациенток подгруппы сравнения первой группы отмечался экссудат воспалительного характера в просвете фаллопиевой трубы (анэхогенная линейная структура). Однако данное исследование не всегда позволяло визуализировать маточные трубы. При выраженной клинической картине возрастала информативность диагностики. Ультразвуковая картина при динамическом исследовании у 11 (35,4%) пациенток основной и 15 (44,1%) пациенток

подгруппы сравнения оставалась неизменной, в то время как у 20 (64,6%) и 19 (55,9%) пациенток соответственно имела место тенденция нормализации эхографической структуры придатков матки.

В течение двух недель в 29 (93,5%) случаях в основной подгруппе при ультразвуковом исследовании (УЗИ) не выявлено патологических изменений в придатках матки, не определена свободная жидкость в дугласовом пространстве. У 6 (17,7%) больных подгруппы сравнения определены эхографические признаки воспаления яичников и маточных труб.

При УЗИ органов малого таза у 25 (52,0%) пациенток основной и 23 (48,0%) пациенток подгруппы сравнения второй группы отмечались тубоовариальные образования придатков диаметром до 5–6 см с несмещаемой взвесью средней эхогенности, болезненные при надавливании вагинальным датчиком, что определялось на сканограммах. У 10 (40,0%) больных основной и 8 (34,8%) больных подгруппы сравнения образования имели овальную форму, у 8 (32,0%) и 9 (39,1%) соответственно – трубчатую, что расценивалось как пиосальпинкс. Веретенообразно или тубусовидно расширенная фаллопиева труба со значительно утолщенными стенками и неоднородным содержимым эхографически указывала на формирующийся пиосальпинкс незначительных размеров. Образование округлой формы с мелкодисперсной взвесью и четко выделенной капсулой описывали как пиосальпинкс больших размеров. Подобное образование при трансвагинальном сканировании четко отграничено от интактного яичника. Тубоовариальный абсцесс с преобладанием кистозного компонента, размытыми контурами, невозможностью четко идентифицировать яичник, сложной ультразвуковой картиной выявлен у (28,0%) пациенток основной и 6 (26,0%) пациенток контрольной подгруппы. На эхограммах определялся конгломерат неправильной формы с выраженной капсулой различной толщины, перегородками разной формы, неоднородным содержимым, что указывало на гнойный характер экссудата. В дугласовом пространстве визуализировалась свободная жидкость. У 16 (64,0%) пациенток основной и 10 (43,4%) пациенток подгруппы сравнения на 9–10-е сутки лечения, по данным УЗИ, отмечалось снижение звукопроводимости и диаметра образования, капсула которого с участками неравномерной толщины истончалась. Визуализировался компонент яичниковой ткани.

Несмотря на проведенную комплексную антибактериальную, противовоспалительную терапию с применением современных технологий, ввиду неэффективности консервативного лечения 6 (24,0%) больным основной и 7 (30,4%) пациенткам группы сравнения не удалось избежать оперативного вмешательства.

Обсуждение

При антибактериальной, противовоспалительной терапии острых воспалительных заболеваний органов малого таза целесообразно использовать современные технологии. Преформированные физические факторы, используемые в лечении пациенток с такими заболеваниями, позволяют снизить объем применяемых лекарственных препаратов для проведения инфузий, сократить срок госпитализации. Комбинированное применение магнитолазера и медицинского озона значительно повышает эффективность комплексной



терапии, что способствует уменьшению объема и частоты хирургического вмешательства при осложненных гнойных tuboовариальных образованиях придатков матки.

Заключение

Динамическое УЗИ органов малого таза для диагностики и контроля проводимой терапии воспалительных заболеваний придатков матки, особенно при гнойных мешотчатых образованиях придатков матки (пиовар, пиосальпинкс, tuboовариальный абсцесс), считается наиболее доступным и эффективным.

В силу противовоспалительного, иммунокорригирующего, антифунгицидного, противовирусного лечебного фактора современные преформированные физические факторы получили широкое применение в медицинской практике, в том числе гинекологической.

Таким образом, включение в комплекс лечебных мероприятий острых воспалительных заболеваний придатков матки магнитолазерного воздействия и озона является эффективным. При этом эхография позволяет диагностировать патологический процесс и динамически оценить эффективность лечебного процесса и состояния пациентки. 

Литература

1. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
2. Yusuf H., Trent M. Management of pelvic inflammatory disease in clinical practice. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2023; 19: 183–192.
3. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г. Вульвовагинальные инфекции в акушерстве и гинекологии. Диагностика, лечение, реабилитация. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
4. Curry A., Williams T., Penny M.L. Pelvic inflammatory disease: diagnosis, management, and prevention. *Am. Fam. Physician.* 2019; 100 (6): 357–364.
5. Селихова М.С., Смольянинов А.А. Современный подход к терапии сальпингоофорита через призму новых клинических рекомендаций. *РМЖ. Мать и дитя.* 2022; 5 (1): 35–40.
6. Savaris R.F., Fuhrich D.G., Duarte R.V., et al. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease: an abridged version of a Cochrane systematic review and meta analysis of randomised controlled trials. *Sex. Transm. Infect.* 2019; 95 (1): 21–27.
7. Скворцов В.В., Скворцова Е.М., Бангаров Р.Ю., Матвеев Н.Д. Современные представления о диагностике и лечении воспалительных заболеваний органов малого таза. *Лечащий врач.* 2022; 5–6 (25): 9–13.
8. Завьялова И.В., Попов А.А., Сопова Ю.И. и др. Интраоперационное ультразвуковое исследование в оперативной гинекологии. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2023; 23 (3): 71–76.
9. Garcia E. The role of ultrasound and MRI in acute pelvic inflammatory disease. *J. Clin. Imag. Case Rep.* 2021; 5 (9): 180.
10. Биссет Р. Ультразвуковая дифференциальная диагностика в акушерстве и гинекологии. М.: МЕДпресс-информ, 2018.
11. Гус А.И. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.

Acute Inflammatory Diseases of the Uterine Appendages: Ultrasound Diagnosis and Evaluation of the Effectiveness of Treatment

A.Yu. Islamova¹, A.E. Esedova, PhD, Prof.¹, Sh.N. Nurmagomedova², T.S. Magomedova¹, F.S. Mamedov¹

¹ Dagestan State Medical University

² Kizilyurt Central District Hospital

Contact person: Albina Yu. Islamova, umavovaalbina@mail.ru

Introduction. Inflammatory diseases of the uterine appendages occupy an important place in gynecological practice.

Echography is widely used to diagnose and evaluate the effectiveness of treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs.

Material and methods. 113 patients with acute inflammatory diseases of the uterine appendages were examined and treated, divided into 2 groups (catarrhal and tuboovarian formations). Magneto-laser and ozone therapy were used in the complex treatment of patients of the main subgroup, patients of the comparison subgroup received traditional treatment.

Results and discussion. The ultrasound picture of acute adnexitis is characterized by high sound conductivity of ovarian tissue, an increase in their size, uneven expansion and thickening of the wall of the fallopian tubes, the presence of heterogeneous contents in them. Up to 60–65% there is a free liquid in the Douglas space. With echography, in 25 (52.0%) observations of the main and 23 (48.0%) comparison subgroups, there was a formation of purulent tuboovarian formations of the uterine appendages. The diameter of the liquid nature of the formations is up to 5–6 cm, with a non-displaced suspension of medium echogenicity, painful when pressed by a vaginal sensor, which was determined on the scans.

The formation of an oval shape, 8 (32.0%) and 9 (39.1%) tubular, respectively, was diagnosed in 10 (40.0%) observations of the main and 8 (34.8%) comparison subgroups, which we regarded as pyosalpinx. Characterized by a predominance of the cystic component, blurred contours, inability to clearly identify the ovary, a complex ultrasound picture, tuboovarian abscess was detected in 7 (28.0%) observations of the main and 6 (26.0%) of the control subgroup.

Conclusion. Echography makes it possible to diagnose acute adnexitis and purulent saccular formations of the uterine appendages, the inclusion of magneto-laser and ozone therapy in the complex of therapy is effective.

Keywords: echography, adnexitis, tuboovarian formation, magneto-laser, ozone

¹ Видновский
перинатальный
центр

² Воронежский
государственный
медицинский
университет
им. Н.Н. Бурденко

Особенности течения неонатального периода при вращании плаценты

Т.Н. Белоусова, к.м.н.¹, Н.Ю. Князева, к.м.н.¹, Г.С. Голосная, д.м.н., проф.²,
И.А. Куликов, к.м.н.¹, М.Ю. Новиков, к.м.н.¹, Д.А. Холичев, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Дмитрий Анатольевич Холичев, holdima1981@yandex.ru

Для цитирования: Белоусова Т.Н., Князева Н.Ю., Голосная Г.С. и др. Особенности течения неонатального периода при вращении плаценты. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (44): 20–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-44-20-24

Несмотря на использование современных методов диагностики и лечения, вращание плаценты остается нозологией, вызывающей значительное количество летальных исходов в родах. Исследование особенностей течения неонатального периода во взаимосвязи со сроком родоразрешения у детей, рожденных женщинами с аномалиями инвазии плаценты, представляется актуальным. Проведен анализ медицинской документации детей, рожденных женщинами с вращанием плаценты. Согласно результатам, статистически значимых различий сроков нахождения новорожденных одного гестационного возраста основной группы и группы сравнения в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и стационаре не выявлено. Не установлено и статистически значимых различий ($p = 0,212$) в массе новорожденных при беременности, осложненной предлежанием плаценты, по сравнению с детьми, рожденными женщинами без аномалий инвазии плаценты. Подтверждено, что при снижении гестационного возраста потребность в традиционной искусственной вентиляции легких у новорожденных статистически значимо ($p < 0,001$) возрастает. Благодаря применяемой тактике ведения беременных, накоплению опыта, отработке клинических протоколов доля детей, родившихся в ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр» в результате плановой операции кесарева сечения на более позднем сроке гестации, увеличивается.

Ключевые слова: вращание плаценты, аномалия инвазии плаценты, респираторная поддержка, новорожденные, гестационный возраст

Введение

Под термином «вращение плаценты», впервые введенным в 1937 г. С. Irving и А.Т. Hertig, понимается «аномальное частичное или полное прикрепление последа к стенке матки» [1].

Вращение плаценты часто сопровождается массивным кровотечением, несмотря на применение современных методов диагностики и лечения, в ряде случаев завершается операцией экстирпации матки и остается нозологией, вызывающей значительное количество летальных исходов среди женщин. Данной проблеме, а также роли акушерских кровотечений, обусловленных аномалией инвазии плаценты, в структуре причин материнской и младенческой смертности посвящено много публикаций. Однако работ о влиянии аномалий инвазии плаценты на неонатальные исходы от сроков родоразрешения за последние годы опубликовано немного [2–5].

Международное общество по вращанию плаценты (IS-AIP, 2019) рекомендует родоразрешение женщин с неотягощенным акушерским анамнезом на сроке 36 недель беременности, а при наличии аномалий инвазии плаценты при предшествующих беременностях выполнять плановое родоразрешение на 34-й неделе [6].

По данным Е.Н. Балашовой и соавт., аномалия инвазии плаценты повышает риск развития респираторных и гемодинамических нарушений у недоношенных новорожденных и, как следствие, приводит к пролонгации беременности [3].

В исследованиях показана зависимость неонатальных исходов от сроков родоразрешения женщин с вращанием плаценты, что подтверждает правильность тактики сохранения беременности, несмотря на то, что это может привести к увеличению частоты экстренного родоразрешения. В то же время едино-



го мнения об оптимальном сроке родоразрешения нет [7, 8]. Кроме того, отсутствуют большие рандомизированные исследования неонатальных исходов, что диктует необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

Цель исследования – установить закономерности развития новорожденных от матерей с аномалиями инвазии плаценты во взаимосвязи со сроком гестации.

Материал и методы

Представлены результаты одноцентрового ретроспективного нерандомизированного сплошного сравнительного исследования, проведенного на базе ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр» (ВПЦ, главный врач к.м.н. Т.Н. Белоусова). Проведен анализ медицинской документации 201 ребенка различного гестационного возраста (ГВ), развивавшегося на фоне аномалий инвазии плаценты (первая (основная) группа), и 60 новорожденных различного ГВ, матери которых не имели аномалий инвазии плаценты (вторая группа, группа сравнения). Все дети родились в ГБУЗ МО ВПЦ в период 2014–2022 гг. Размер выборки предварительно не рассчитывался. От всех родителей/законных представителей пациентов получено информированное согласие на включение ребенка в программу обследования, обработку его результатов и публикацию материалов.

В основной группе новорожденные с учетом ГВ распределялись на подгруппы:

- ✓ А. Новорожденные с ГВ 37–41 неделя (доношенные) (n = 108);
- ✓ Б. Поздние недоношенные новорожденные с ГВ 34–36 недель (n = 59);
- ✓ В. Ранние недоношенные со сроком гестации 33 недели и менее (n = 34).

Критерий включения – наличие вращающейся плаценты, подтвержденного гистологически, у матери новорожденного.

ГВ детей в группе сравнения (n = 60) составил 28–41 неделю. Новорожденные распределялись на аналогичные равные по численности (n = 20) подгруппы. В группе сравнения критерием включения служило отсутствие вращающейся плаценты у матери новорожденного.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США). Совокупности количественных показателей описывали в виде значений медианы (Me) и нижнего и 25-го и 75-го перцентилей (P25; P75). Количественные данные в двух несвязанных группах сравнивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. При межгрупповом сравнении трех групп использовали критерий Краскела – Уоллиса. Сравнение проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. При количестве наблюдений менее десяти применяли критерий Фишера. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ГБУЗ МО ВПЦ с 2014 по 2022 г. наблюдался 201 (96 мальчиков, 105 девочек) новорожденный от матерей с аномалиями инвазии плаценты, подтвержденными гистологически. Медиана возраста рожениц составила 34,1 (22–43) года. ГВ новорожденных находился в диапазоне от 25 до 40 недель. Вес новорожденных колебался от 490 до 4290 г.

В основной группе доношенных насчитывалось 108 (54%), недоношенных – 93 (46%). Вес доношенных при рождении составлял 3026 (2708; 3295) г. Срок гестации недоношенных основной группы находился в диапазоне 25–36 недель. При анализе корреляции веса новорожденных основной группы от срока гестации установлено, что в подгруппе поздних недоношенных (n = 59) средняя масса составила 2720 (2600; 2980) г, в подгруппе ранних недоношенных (n = 34) – 1740 (1235; 2205) г. Снижение массо-ростовых показателей наблюдалась у 4 (4%) доношенных и 7 (8%) недоношенных новорожденных основной группы.

Выполнение в плановом порядке операции кесарева сечения (ОКС) имело место у 139 (69%) новорожденных основной группы. Срок гестации, на котором осуществлялось плановое родоразрешение, варьировался от 34 до 40 недель. Доношенных было 94 (68%), недоношенных (34–36 недель) – 45 (32%). Экстренное оперативное родоразрешение потребовалось в 62 (31%) случаях (табл. 1).

Благодаря применяемой тактике ведения беременных, накоплению опыта, отработке клинических протоколов в ГБУЗ МО ВПЦ к периоду 2021–2022 гг. доля планового родоразрешения женщин с аномалиями вращающейся плаценты увеличилась. В период 2014–2020 гг. плановая ОКС составляла 66%, а в 2021–2022 гг. – 77%.

Средний возраст рожениц группы сравнения составил 28 (23–32) лет. Вес новорожденных колебался от 940 до 4520 г. Девочек насчитывалось 26 (43%), мальчиков – 34 (57%) от общего числа новорожденных группы сравнения. Плановая ОКС проведена в 12 (20%) случаях, экстренная ОКС – в 48 (80%). Средняя масса доношенных новорожденных составила 3180 (2944; 3379) г. В подгруппе поздних недоношенных (n = 20) масса составила 2690 (2580; 3005) г.

Таблица 1. Показатели детей, рожденных женщинами с вращающейся плацентой (n = 201)

Новорожденные	Вес при рождении, Me (P25; P75) г	Плановая ОКС (n = 139)	Экстренная ОКС (n = 62)
Доношенные новорожденные (n = 108)	3026 (2708; 3295)	94 (68%)	14 (23%)
Поздние недоношенные, новорожденные с ГВ 34–36 недель (n = 59)	2720 (2600; 2980)	43 (31%)	16 (25%)
Ранние недоношенные, новорожденные с ГВ ≤ 33 недели (n = 34)	1740 (1235; 2205)	2 (1%)	32 (52%)

в подгруппе ранних недоношенных ($n = 20$) – 1705 (1340; 2140) г. В ходе исследования не установлено достоверных значимых различий в весе детей, родившихся от матерей с аномалиями инвазии плаценты, по сравнению с детьми, рожденными женщинами без аномалий инвазии плаценты ($p = 0,229$).

В основной группе доношенные новорожденные (подгруппа А) в 94 (87%) случаев появились на свет в результате плановой ОКС. В 14 (13%) случаях проведена экстренная ОКС. Медиана срока выполнения ОКС – 37 недель 6 дней. В качестве причин экстренной ОКС у 2 (14%) матерей были развившиеся кровотечения, у 12 (86%) отмечались другие причины (фетоплацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода (СЗРП) и др.).

У 43 (73%) матерей поздних недоношенных ОКС была плановой, у 16 (27%) – экстренной. Причинами экстренного оперативного родоразрешения в 6 (38%) случаях стали развившиеся кровотечения, в 10 (62%) – другие причины (фетоплацентарная недостаточность, СЗРП и др.).

У 32 (94%) матерей ранних недоношенных выполнена экстренная ОКС, у 2 (6%) – плановая. Причинами экстренной ОКС были кровотечения, развившиеся у беременных с аномалиями инвазии плаценты, – 19 (59%) случаев, другие причины (фетоплацентарная недостаточность, СЗРП и др.) – 13 (41%) случаев. В основной группе по вариантам течения периода новорожденности можно выделить следующие подгруппы:

- ✓ новорожденные, по тяжести состояния переведенные в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) и отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПНиНД), – 118 (59%);
- ✓ новорожденные в удовлетворительном состоянии, выписанные домой, – 83 (41%).

В терапии с переводом в ОРИТН нуждались 28 (35%) детей от числа доношенных новорожденных, 46 (78%) поздних недоношенных и 34 (100%) ранних недоношенных. С учетом равного числа новорожденных в подгруппах группы сравнения анализ потребности в реанимационной помощи между подгруппами не проводился.

В респираторной терапии нуждались 107 (91%) из 118 новорожденных основной группы. Неинвазивная

вентиляция применялась у 73 (68%) новорожденных, 34 (32%) новорожденным была показана традиционная (инвазивная) пациент-триггерная вентиляция (табл. 2).

Неинвазивная вентиляция выполнена 25 (23%) доношенным новорожденным и 48 (52%) недоношенным. У доношенных период применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ, в режиме СРАР) в 21 (84%) случае не превысил одних суток. Лишь в 4 (16%) случаях ИВЛ применялась более суток. В инвазивной вентиляции нуждались 28 (82%) недоношенных и 6 (18%) доношенных новорожденных.

У доношенных потребность в аппаратной респираторной терапии составила 29% (неинвазивная ИВЛ – 23%, традиционная ИВЛ – 6%), у поздних недоношенных – 72% (неинвазивная ИВЛ – 58%, традиционная ИВЛ – 14%). Все ранние недоношенные (100%) нуждались в аппаратной респираторной терапии (неинвазивная ИВЛ – 41%, традиционная ИВЛ – 59%). Выявлено, что при снижении ГВ новорожденных потребность в респираторной терапии статистически значимо возрастает ($p1$ – достоверность различий между доношенными и поздними недоношенными, $p1 = 0,0001$. $p2$ – достоверность различий между доношенными и ранними недоношенными, $p2 = 0,0001$. $p3$ – достоверность различий между поздними и ранними недоношенными новорожденными, $p3 = 0,00198$).

При анализе применяемых видов респираторной терапии установлен ряд закономерностей. Потребность в традиционной ИВЛ не имела статистически значимых различий между подгруппами доношенных и поздних недоношенных – $p1 = 0,096$, а также подгруппой доношенных и ранних недоношенных – $p2 = 0,273$. Между поздними и ранними недоношенными уровень статистической значимости составил $p3 = 0,0018$.

Потребность в неинвазивной ИВЛ между доношенными и ранними недоношенными, а также поздними недоношенными и ранними недоношенными новорожденными не имела статистически значимых различий ($p2 = 0,275$ и $p3 = 0,295$). Однако между доношенными и поздними недоношенными обнаружены статистически значимые ($p1 = 0,0032$) отличия в по-

Таблица 2. Потребность в респираторной поддержке и ее виды у детей, рожденных женщинами с вращением плаценты ($n = 201$)

Респираторная поддержка новорожденных	Доношенные новорожденные ($n = 108$)	Поздние недоношенные ($n = 59$)	Ранние недоношенные ($n = 34$)	Уровень значимости
Нуждающиеся в неинвазивной ИВЛ ($n = 73$)	25 (23%)	34 (58%)	14 (41%)	$p1 = 0,0032$ $p2 = 0,183$ $p3 = 0,275$
Нуждающиеся в ИВЛ ($n = 34$)	6 (6%)	8 (14%)	20 (59%)	$p1 = 0,11$ $p2 = 0,273$ $p3 = 0,0018$
Нуждающиеся в респираторной поддержке ($n = 107$)	31 (29%)	42 (72%)	34 (100%)	$p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$ $p3 = 0,0014$

Примечание. $p1$ – достоверность различий между подгруппами доношенных и поздних недоношенных новорожденных. $p2$ – достоверность различий между подгруппами доношенных и ранних недоношенных. $p3$ – достоверность различий между подгруппами поздних и ранних недоношенных новорожденных.



Таблица 3. Время пребывания новорожденных в стационаре и ОРИТН в зависимости от гестационного возраста (n = 261)

Подгруппа	Время пребывания в ОРИТН, Ме (P25; P75)			Время пребывания в стационаре, Ме (P25; P75)		
	основная группа (n = 140)	группа сравнения (n = 60)	уровень значимости, p	основная группа (n = 140)	группа сравнения (n = 60)	уровень значимости, p
Доношенные новорожденные	1,1 (1; 2)	1,3 (1;2)	0,392	6,9 (4; 9)	5,9 (5;7)	0,234
Поздние недоношенные	2,3 (2; 4)	3 (2; 4)	0,322	9 (7; 11)	8 (7; 11)	0,499
Ранние недоношенные	13,5 (5; 15)	12 (5; 12)	0,311	26 (13; 28)	25 (16; 26)	0,374
Уровень значимости, p	< 0,001	< 0,001	–	< 0,001	< 0,001	–

Таблица 4. Время пребывания новорожденных в стационаре и ОРИТН в зависимости от причины и urgencyности родоразрешения (n = 201)

Подгруппа	Плановость и причины родоразрешения	Время пребывания	
		в ОРИТН, Ме (P25; P75)	в стационаре, Ме (P25; P75)
Доношенные новорожденные (n = 107)	Плановая ОКС	1,1 (1; 2)	6,9 (4; 8)
	Экстренная ОКС	–	4 (3,5; 4,5)
	Экстренная ОКС (другие причины)	2 (1; 2,5)	8 (5; 9)
Поздние недоношенные (n = 59)	Плановая ОКС	2,3 (1; 4)	9,5 (7; 12)
	Экстренная ОКС, кровотечение	5 (1; 8)	10 (5; 15)
	Экстренная ОКС, другие причины	4 (2; 5)	10 (8; 11)
Ранние недоношенные (n = 34)	Экстренная ОКС, кровотечение	13 (5; 15)	27 (15; 31)
	Экстренная ОКС, другие причины	11 (5; 15)	23 (11; 25)

требности в неинвазивной ИВЛ. С учетом равного числа новорожденных в подгруппах группы сравнения анализ потребности в респираторной терапии и лечении не проводился.

При анализе взаимосвязи причины и срока родоразрешения в основной группе установлено следующее. В группе ранних недоношенных, где причиной экстренной ОКС стало кровотечение, в ИВЛ нуждались 19 (100%) новорожденных: 15 (79%) – в традиционной ИВЛ и 4 (21%) – в неинвазивной ИВЛ. В подгруппе, где причины родоразрешения были иные (n=13), традиционная ИВЛ применялась в 7 (54%) случаях, неинвазивная ИВЛ – в 6 (46%).

42 (72%) поздних недоношенных нуждались в аппаратной респираторной терапии. В случаях, когда непосредственной причиной экстренной ОКС было кровотечение (n = 6), в ИВЛ нуждались все (100%) новорожденные (в инвазивной ИВЛ – 2 (33%), в неинвазивной ИВЛ – 4 (67%)). В подгруппе, где причины родоразрешения были другие, неинвазивная ИВЛ проводилось в 10 (80%) случаях.

Респираторная терапия применялась у 31 (29%) доношенного новорожденного. У доношенных новорожденных, у которых причиной экстренной ОКС стало кровотечение, потребности в ИВЛ не зафиксировано. У доношенных, у которых причины родоразрешения были иные, инвазивная ИВЛ применялась в 3 (10%) случаях, неинвазивная ИВЛ – в 7 (23%).

При анализе сроков пребывания новорожденных в стационаре и в условиях ОРИТН получен ряд статистически значимых отличий показателей (табл. 3).

В основной группе время пребывания в стационаре доношенных новорожденных составило 6,9 (4; 9) суток, поздние недоношенные находились в стационаре 9 (7; 11) суток. Время пребывания ранних недоношенных в стационаре составило 25 (13; 28) суток. Таким образом, чем меньше ГВ новорожденного, тем больше время пребывания в стационаре, $p < 0,0001$ ($N = 72,6$). При анализе времени пребывания в условиях ОРИТН установлено, что, чем меньше срок гестации новорожденного, тем длительнее новорожденный нуждается в реанимационной помощи, $p < 0,001$ ($N = 42,9$).

При анализе взаимосвязи ГВ и причины родоразрешения у ранних недоношенных зафиксировано следующее. Если причиной экстренной ОКС было кровотечение, время пребывания новорожденного в стационаре больше, чем в случае, когда причины были другие, уровень статистической значимости различий $p \leq 0,01$. В ситуации, когда причиной ОКС было кровотечение, период нахождения новорожденных в ОРИТН был более длительным, уровень статистической значимости различий $p = 0,011$. Нам не удалось выявить статистически значимых отличий ($p = 0,282$) в сроках пребывания в ОРИТН и стационаре у поздних недоношенных в зависимости от причины ОКС. У доношенных новорожденных при анализе сроков пребывания в ОРИТН и стационаре в случае планового и экстренного родоразрешения также не выявлено статистически значимых различий (табл. 4).

Ограничением исследования считается его ретроспективный характер, а также отсутствие рандомизации.

Выводы

В ходе исследования не выявлено статистически значимых различий во времени пребывания новорожденных одного ГВ в ОРИТН и стационаре. Подтверждена обратная зависимость влияния ГВ новорожденного на длительность потребности в реанимационной помощи и нахождения в стационаре. Не получено значимых различий ($p = 0,212$) в весе новорожденных, развивающихся при беременности,

осложненной аномалией инвазии плаценты, по сравнению с детьми, рожденными женщинами, не имевшими вставания плаценты. Подтверждена зависимость потребности новорожденных в традиционной ИВЛ от ГВ, потребность статистически значимо ($p < 0,001$) возрастает. Благодаря применяемой тактике ведения беременных с вставанием плаценты, накоплению опыта, отработке клинических протоколов доля детей, родившихся в ГБУЗ МО ВПЦ в результате плановой ОКС, увеличивается. ❖

*Источник финансирования отсутствует.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Литература

1. Irving F.C., Hertig A.T. A study of placenta accreta. Surg. Gynecol. Obstet. 1937; 64: 178–200.
2. Jauniaux E., Dimitrova I., Kenyon N., et al. Impact of placenta previa with placenta accreta spectrum disorder on fetal growth. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019; 54 (5): 643–649.
3. Балашова Е.Н., Ионов О.В., Кирбтая А.Р. и др. Особенности дыхательных и сердечно-сосудистых нарушений у недоношенных детей, рожденных у матерей с вставанием плаценты. Акушерство и гинекология. 2021; 5: 85–93.
4. Hou Y., Zhou X., Shi L., et al. Influence factors and pregnancy outcomes for pernicious placenta previa with placenta accreta. 2020; 45 (9): 1074–1081.
5. Мингалева Н.В., Макухина Т.Б., Лебедево Е.С. и др. Ведение беременности с вставанием плаценты, осложнившейся сверххранним преждевременным разрывом плодных оболочек, в перинатальном центре третьего уровня. Кубанский научный медицинский вестник. 2020; 27 (3): 113–124.
6. Pettit K.E., Stephenson M.L., et al. Maternal and neonatal outcomes among scheduled versus unscheduled deliveries in women with prenatally diagnosed, pathologically proven placenta accreta. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2019; 32 (6): 927–931.
7. Лукашевич А.А., Аксененко А.В. Некоторые аспекты диагностики и родоразрешения беременных с вставанием плаценты. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020; 15 (3): 439–442.
8. Белоусова Т.Н., Голосная Г.С., Князева Н.Ю. и др. Влияние гестационного возраста новорожденных на течение неонатального периода при аномалиях инвазии плаценты. Педиатрия. 2022; 101 (1): 70–77.

Features of the Course of the Neonatal Period with Placenta Accretion

T.N. Belousova, PhD¹, N.Yu. Knyazeva, PhD¹, G.S. Golosnaya, PhD, Prof.², I.A. Kulikov, PhD¹, M.Yu. Novikov, PhD¹, D.A. Kholichev, PhD¹

¹ Vidnovsky Perinatal Center

² N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

Contact person: Dmitry A. Kholichev, holdima1981@yandex.ru

Placenta accretion is often accompanied by massive, life-threatening bleeding, and, despite modern methods of diagnosis and treatment, continues to be a nosology that causes death in a significant number of cases. The identification of the peculiarities of the course of the neonatal period in relation to the term of delivery in children from mothers with anomalies of placental invasion is relevant for the study. The analysis of medical documentation of children from mothers with placenta accreta was carried out. As a result of our study, there were no statistically significant differences in the timing of the stay of newborns of the same gestational age of the main group and the comparison group in the ORITN and hospital. There were no statistically significant differences ($p = 0.212$) in the weight of newborns developing during pregnancy complicated by placental presentation, compared with newborns from mothers who did not have anomalies of placental invasion. It was confirmed that with a decrease in gestational age, the need for traditional ventilation in newborns increases statistically significantly ($p < 0.001$). Due to the applied tactics of management of pregnant women, the accumulation of experience, the development of clinical protocols, the proportion of children born in the State Medical Institution of the Ministry of Health 'Vidnovsky Perinatal Center' as a result of planned ACS increases.

Keywords: placenta accretion, anomaly of placental invasion, respiratory support, newborns, gestational age

20–22 февраля
2024 года



IV

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

Научно-практическая конференция
с международным участием

НАЦИОНАЛЬНЫЙ И МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ОХРАНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И МОЛОДЕЖИ

ПРЕДСЕДАТЕЛИ
ОРГКОМИТЕТА
КОНФЕРЕНЦИИ:

Г.Т. Сухих

академик РАН, д.м.н., профессор

Е.В. Уварова

член-корреспондент РАН, д.м.н.,
профессор

А.Ю. Павлов

д.м.н., профессор

На конференции будут рассмотрены вопросы организации оказания специализированной гинекологической, уроandroлогической медицинской помощи при невоспалительных и воспалительных заболеваниях половых органов у девочек и мальчиков. Важным аспектом программы конференции будут вопросы коррекции и реабилитации детей, подростков и молодежи с отклонениями физиологического полового развития, с нарушениями функционального состояния репродуктивной системы. Акцент научной программы будет сделан на разработанных новаторских терапевтических и хирургических технологиях восстановления функции половых и смежных органов при нарушениях, травмах и пороках их развития, при доброкачественных и злокачественных новообразованиях половых органов и молочных желез, на визуальной и лабораторной диагностике, особенностях анестезии и реанимации в детском и подростковом возрасте.

К участию в конференции приглашаются специалисты, оказывающие медицинскую помощь детям и молодежи: гинекологи, детские урологи-андрологи, урологи, генетики, эндокринологи, хирурги, анестезиологи-реаниматологи, психотерапевты, медицинские психологи, педиатры, терапевты, онкологи, врачи по гигиене детей и подростков, врачи общей практики (семейные врачи), специалисты из России, стран СНГ, зарубежные ученые из авторитетных университетов, клиник и медицинских центров.

В рамках научно-практической конференции состоится совещание главных специалистов гинекологов детского и юношеского возраста и детских урологов-андрологов, а также конкурс молодых ученых.



Подробнее информация
и регистрация на сайте:
www.medexpo.ru

МЕДИ Экспо

Витамины и минералы при беременности: от модных тенденций к доказательной медицине

К.Р. Бондаренко, д.м.н.

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

Для цитирования: Бондаренко К.Р. Витамины и минералы при беременности: от модных тенденций к доказательной медицине. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (44): 26–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-44-26-32

Назначение микронутриентов в преконцепционном периоде и во время беременности должно соответствовать действующим нормативным документам и осуществляться в соответствии с парадигмой разумного минимализма, что подразумевает научно обоснованное применение относительно небольшого количества витаминов и минералов: фолиевой кислоты, калия йодида, витамина D₃, при необходимости – железа и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Оптимальным базовым витаминным комплексом с позиций доказательной медицины является Витажиналь® Мама, который в строго индивидуальном порядке может дополняться любыми микро- и макронутриентами.

Ключевые слова: беременность, преконцепционный период, витамины, минералы

Витамины – это незаменимые компоненты пищи, которые в небольших количествах обеспечивают нормальное протекание биохимических и физиологических процессов путем участия в регуляции обмена веществ в организме. Выраженный дефицит витаминов в потребляемых продуктах приводит к авитаминозу, который клинически проявляется цингой, болезнью бери-бери, пеллагрой и рахитом, что, очевидно, не встречается у людей с нормальным сбалансированным рационом [1]. При этом рекордное число научных заблуждений, ложных корреляций, неоправданных надежд и разоблачений связано именно с употреблением витаминов для профилактики и/или лечения заболеваний. Пожалуй, самым ярким примером может служить история лауреата Нобелевской премии Лайнуса Полинга, авторитетно заявившего о способности витамина С предотвращать простудные заболевания.

Это высказывание, хотя и не нашло подтверждения в последующих качественно проведенных работах [2], продолжает активно обсуждаться даже в профессиональных медицинских кругах. В целом сегодня нет единого мнения о необходимости приема витаминов здоровыми людьми со сбалансированным питанием с целью предотвращения заболеваний [3]. К сожалению, во время витаминпрофилактики часто не принимается во внимание возможность дозозависимого развития побочных эффектов и нежелательных реакций [1]. Это в меньшей степени касается водорастворимых витаминов, применение которых в адекватных дозах не сопровождается накоплением в тканях и считается относительно безопасным в аспекте токсических эффектов или гипервитаминоза. Однако сообщалось о развитии фоточувствительности и нейротоксичности на фоне применения пиридоксина (витамина В₆) в дозе выше 500 мг/сут



у пожилых [4]. Чаще токсические эффекты регистрируются при использовании больших доз жирорастворимых витаминов. Например, витамин Е в дозе 800–1200 мг/сут может быть причиной кровотечения, обусловленного его антиагрегантным действием, в дозе выше 1200 мг/сут – диареи, слабости, снижения зрения и дисфункции половых желез. Более того, метаанализ показал увеличение смертности от всех причин после лучевой терапии при использовании высоких доз витамина Е [4, 5]. В крупных клинических исследованиях использование витамина А курящими лицами мужского пола значительно увеличивало риск развития рака легких и смертности [6]. Установлено также, что потребление высоких доз витамина А во время беременности повышает риск врожденных аномалий плода [7]. И наконец, лидер популярности среди жирорастворимых витаминов сегодня – холекальциферол, или витамин D₃, длительное употребление которого в высоких дозах клинически проявляется спутанностью сознания, апатией, периодической рвотой, болью в животе, полиурией, полидипсией и обезвоживанием [8], что требует взвешенного подхода к назначению высоких доз витамина D₃. Наряду с витаминами токсические эффекты могут возникать из-за избыточного потребления минералов: в частности, при приеме высоких доз железа или железосодержащих витаминно-минеральных комплексов возрастает риск гиперхроматоза – болезни накопления железа, связанной с повреждением печени [9].

Если для взрослого человека неблагоприятные последствия нерационального употребления витаминов ограничиваются токсическими эффектами, то для женщин на этапе подготовки к зачатию и во время беременности последствия неадекватно подобранных доз витаминов и минералов могут ассоциироваться с повышением рисков заболеваемости не только матери, но и потомства. В настоящее время дополнительное использование макро- и микронутриентов в периконцепционном периоде, во время гестации и после родов у здоровых женщин вызывает много споров относительно доз, сроков и длительности приема и, безусловно, оптимальных комбинаций компонентов, входящих в состав комплексных препаратов и биологически активных добавок.

Несколькими годами ранее непрерывно публиковавшиеся, нередко противоречившие друг другу выводы многочисленных исследований безопасности и эффективности отдельных витаминов, минералов и их комплексов вносили определенную смуту в работу акушера-гинеколога, осуществлявшего наблюдение за женщинами в период беременности. Однако в течение последних лет принятие клинического решения в рутинной практике, в том числе при назначении необходимых витаминных добавок беременным, происходит на основании клинических рекомендаций, разрабатываемых экспертами в области акушер-

ства и гинекологии. Последнее дает возможность современному врачу не терять бдительность и слепо не следовать модным трендам в нутрициологии, назначая биологически активные добавки с неопределенным профилем безопасности, а опираться на результаты качественных исследований, представленные, в частности, в клинических рекомендациях «Нормальная беременность» 2019 г. [10], проект 2023 г. [11].

В действующих клинических рекомендациях [10], равно как и в обновленном проекте 2023 г. [11], эксперты Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) рассматривают применение фолиевых кислоты (ФК), или витамина В₉, калия йодида, полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), железа и, наконец, мультивитаминных комплексов. ФК, согласно клиническим рекомендациям [10, 11], назначается за два-три месяца до предполагаемого зачатия и в течение первого триместра в дозе 400–800 мкг/сут как монопрепарат или в составе витаминно-минеральных комплексов с целью снижения рисков формирования *spina bifida* примерно на 70% [12]. В случае принятия решения о назначении высокой дозы ФК (4000 мкг) нет необходимости в определении ее уровня в сыворотке крови или в эритроцитах, концентрации гомоцистеина и носительства так называемых мутаций в генах фолатного цикла. Высокие дозы ФК рекомендуются беременной при указании на случаи возникновения дефектов нервной трубки в личном или семейном анамнезе женщины, а также при синдроме мальабсорбции.

Опасность назначения высоких доз ФК рутинно всем пациенткам, планирующим беременность, связана прежде всего с возможной «маскировкой» симптомов и нарастанием тяжести течения мегалобластной анемии при неустановленном дефиците витамина В₁₂, что может привести к необратимой нейропатии [13]. Помимо сказанного в ряде работ, оценивающих негативные последствия для потомства высоких доз ФК, представлены данные о более высокой частоте атопических, неврологических нарушений у детей, матери которых при беременности принимали ФК в дозе свыше 400 мкг [14, 15]. Кроме того, ретроспективное исследование показало, что дети, страдающие эпилепсией беременных, которые принимали высокие дозы ФК (в среднем 4,3 мг), имели повышенный риск развития рака по сравнению с теми, кто не подвергался воздействию высоких доз ФК, что, безусловно, требует дальнейшего уточнения [16]. Длительность употребления ФК, по всей видимости, нецелесообразно ограничивать периконцепционным периодом, поскольку имеются научно доказанные факты положительного влияния ФК на течение беременности [17, 18]. В то же время результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что длительный прием высоких доз ФК может повышать вероятность развития гестационного сахарного диабета (ГСД) [19].

Отсутствие единого мнения относительно неблагоприятных эффектов, связанных с употреблением ФК при беременности, вероятно, обусловлено тем, что «кривые риска» имеют J- или U-образную форму [3]: ФК, равно как и другие витамины, оказывает благотворный эффект при использовании в адекватных дозах и негативный – при применении высоких доз в течение длительного периода времени. Более того, соотношение «доза – реакция» при приеме ФК и других витаминов определяется исходным статусом по насыщенности конкретными витаминами, который далеко не всегда оценивается на старте вмешательства в рамках проводимых исследований, что приводит к неоднозначным выводам.

Помимо ФК в прекоцепционном периоде эксперты РОАГ для проживающих на территории РФ рекомендуют [10, 11] прием препаратов йода, а именно йодида калия в дозе 200 мкг/сут с целью профилактики йодного дефицита и, как следствие, гестационного гипотиреоза и тяжелой формы умственной отсталости – кретинизма. Помимо добавок с йодидом калия для удовлетворения суточной потребности в йоде беременным рекомендуют в процессе приготовления еды использовать йодированную соль (1/4 чайной ложки содержит 95 мкг йода), что в совокупности с морепродуктами (два-три раза в неделю) и молочными продуктами обеспечивает поступление до 100 йода мкг/сут [20].

Рекомендация «назначить беременной пациентке группы высокого риска гиповитаминоза пероральный прием холекальциферола на протяжении всей беременности» [10, 11] звучит одинаково справедливо для жителей всех регионов РФ, поскольку в российских исследованиях продемонстрирована не связанная с географической широтой проживания повсеместная распространенность дефицита и недостаточности витамина D₃ в стране (84,3% участников) [21]. Профилактическая доза прогормона или витамина D₃ при беременности, согласно проекту клинических рекомендаций РОАГ [11], составляет 500–1000 МЕ/сут и способствует снижению рисков преэклампсии, преждевременных родов, ГСД [22]. При наличии дефицита витамина D₃, подтвержденного лабораторно, принятие решения о назначении более высоких доз находится в компетенции врача-эндокринолога [11] и будет осуществляться в соответствии с проектом клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов «Дефицит витамина D₃» 2023 г. [23]. Несмотря на то что эффекты высоких доз витамина D₃ (4000–5000 МЕ/сут) на исходы беременности четко не определены, в проекте российских рекомендаций [11] и американском гайдлайне [24] установлена предельно допустимая максимальная суточная доза витамина D₃ 4000 МЕ для первого триместра. Для более поздних сроков рекомендовано пользоваться стандартными для общей популяции схемами.

В соответствии с кокрейновскими обзорами, представленными в проекте протокола «Нормальная беременность» [11], не рекомендовано рутинно назначать беременной ретинол, витамины E и C, положительное влияние которых на течение беременности и исход родов не доказаны. Ни один из перечисленных витаминов не снижает риск преэклампсии, преждевременных родов, антенатальной и неонатальной смертности.

Кроме того, кокрейновский обзор 2015 г. не выявил доказательств клинической пользы от дополнительного употребления витамина B₆ в виде добавок [25]. Необходимо напомнить, что витамин B₆ (пиридоксин) является кофактором более чем 100 ферментов, в том числе участвующих в метаболизме аминокислот, углеводов и липидов, а также в синтезе нейромедиаторов. Подавляющее большинство женщин потребляют достаточное количество витамина B₆ с пищей.

В проекте клинического протокола «Нормальная беременность» РОАГ [11] с уровнем убедительности A не рекомендовано рутинно назначать препараты железа беременной при нормальном уровне гемоглобина [11], поскольку, по мнению экспертов, польза применения железосодержащих добавок/препаратов для здоровья матери или ребенка не доказана. В качестве исключения указаны группы беременных, придерживающихся вегетарианства. Однако в 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) заявила о значимости определения более чувствительного показателя железодефицита – сывороточного ферритина [26]. В одной из работ показано, что только 20% женщин на прегравидарном этапе имеют достаточные запасы железа (определяемые как концентрация ферритина > 70 мкг/л) и не нуждаются в препаратах железа во время беременности [27]. Несмотря на правомочность утверждения в проекте клинических рекомендаций «Нормальная беременность» с позиций доказательной медицины, появляется все большее число свидетельств, что для предотвращения железодефицитной анемии целесообразно оценивать уровень ферритина даже при нормальных показателях гемоглобина, например при наличии клинических проявлений сидеропенического синдрома у беременной. Особенно важным представляется тот факт, что более 80% железа плод получает в третьем триместре, а концентрация ферритина в сыворотке крови матери на этом сроке менее 13,4 мкг/дл определяется как «линия отсечения», по достижении которой начинают снижаться запасы железа плода. Это повышает риск нейрокогнитивных нарушений у ребенка в будущем [28]. В данном аспекте в ряде случаев представляется целесообразным профилактический прием препаратов железа при падении уровня ферритина на фоне нормального гемоглобина.

Рекомендация проекта клинического протокола «Нормальная беременность» 2023 г. [11] об от-



сутствии необходимости в рутинном назначении в период гестации омега-3 ПНЖК, представленных докозагексаеновой кислотой (ДГК), вероятно, также может быть справедлива лишь для ограниченного числа беременных, в рацион которых входят морская рыба или морепродукты. ДГК необходима для нормального развития мозга и сетчатки плода, а потребление морепродуктов во время беременности ассоциируется с нормальным нейрокогнитивным развитием новорожденных [29]. Более того, омега-3 ПНЖК обладают противовоспалительными эффектами, которые через ингибирование воспалительных реакций способствуют снижению частоты преждевременных родов [30]. Важно, что планирующие беременность и беременные должны принимать в пищу рыбу с низким содержанием ртути. Беременным, которые не могут или не хотят употреблять в пищу морскую рыбу либо морепродукты, рекомендуется прием добавок с ДГК, по разным данным, в дозе от 200 до 300 мг/сут [31].

Следует подчеркнуть, что к пищевым добавкам омега-3 ПНЖК должны предъявляться особенно строгие требования в аспекте безопасности, поскольку некоторые образцы ненадлежащего качества могут содержать токсичные для организма матери и плода продукты избыточного окисления омега-3 ПНЖК, включающие альдегиды, спирты, кетоны, эфиры и др. [32].

Один из доступных на отечественном рынке и безопасных вариантов омега-3 ПНЖК – комплекс Витажиналь® Мама. ДГК, входящую в состав комплекса в рекомендованной дозе 200 мг, получают из высокоочищенного рыбьего жира макрелей, анчоусов, тунца, сардин и сельди, выловленных в самых чистых точках мирового океана – вдоль побережья Чили, Перу, Франции, Марокко, острова Маврикий, а также в Северном море. Для очистки от токсинов и загрязнений в производстве используется технология компании POLARIS® (Франция). Внутренние стандарты компании по оценке содержания примесей (соли тяжелых металлов, полихлорбифенил и пестициды) в 10–20 раз строже, чем требования уполномоченных контролирующих органов стран Европы. ДГК в составе капсул Витажиналь® Мама отличаются высокой стабильностью, до пяти раз превышающую таковую в стандартном нестабилизированном рыбьем жире. Для получения ДГК, входящей в состав Витажиналь® Мама, применяется инновационная технология QUALITYSILVER®, позволяющая уменьшить размер капсул комплекса Витажиналь® Мама для облегчения процесса глотания, что повышает комплаенс при необходимости длительного ежедневного приема добавок с этапа планирования беременности, в течение первого триместра, нередко осложняющегося тошнотой и рвотой, до послеродового периода [33]. Благодаря входящему в состав Витажиналь® Мама антиоксиданту вита-

мину Е снижается вероятность окисления омега-3 ПНЖК. Помимо ДГК и выполняющего роль консерванта витамина Е в состав Витажиналь® Мама входят необходимые для беременности микроэлементы в безопасных и научно обоснованных дозах: фолиевая кислота 400 мкг, калия йодид 150 мкг, а также минимальные дозы витамина D₃ 200 МЕ, позволяющие дополнить индивидуальную потребность с учетом лабораторно подтвержденного дефицита/недостаточности витамина D₃. Состав базового витаминного комплекса Витажиналь® Мама наиболее соответствует требованиям действующих клинических рекомендаций 2019 г. [10] и проекту 2023 г. [11] «Нормальная беременность», а также клинического протокола Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) 2023 г. «Прегравидарная подготовка» [34]. При этом в проекте клинических рекомендаций 2023 г. и действующем протоколе «Нормальная беременность» 2019 г. эксперты указывают на отсутствие необходимости рутинно назначать поливитамины и поливитамины в комбинации с минеральными веществами, содержащие по 13–15 компонентов, беременной пациентке группы низкого риска гиповитаминоза [10, 11]. Вероятно, данная рекомендация обусловлена тем, что любые фармакологические вмешательства в акушерской практике должны быть обоснованы с точки зрения безопасности и эффективности в качественных рандомизированных клинических исследованиях, что ограничивается объективными этическими причинами проведения исследований с участием беременных.

Интересно, что действующие британские рекомендации (NICE, 2016) предусматривают прием всего двух витаминов – фолиевой кислоты и витамина D₃. При этом на население страны не экстраполируются результаты исследований, проведенных в странах с низким уровнем дохода [35] и продемонстрировавших благотворное влияние мультивитаминных добавок на течение и исход беременности в виде снижения частоты рождения маловесных детей и преждевременных родов [36]. В 2020 г. ВОЗ внесла изменения в рекомендации для беременных с учетом данных кокрейновского [36] обзора с формулировкой: «В контексте тщательных исследований беременным рекомендуются мультивитаминные комплексы, включающие железо и фолиевую кислоту» [37]. При этом указано, что применимость рекомендации по употреблению беременной 13–15 микроэлементов к странам с высоким уровнем дохода или группам населения, не подверженным риску дефицита питательных микроэлементов, неясна. Действительно, позитивные влияния на течение беременности мультивитаминных комплексов подтверждено фактическими данными, полученными в странах с низким и средним уровнем дохода, включая Малави, Непал, Нигер, Пакист-

тан, Зимбабве, Бангладеш, Буркина-Фасо, Китай, Гамбию, Гану, Гвинею-Бисау, Индонезию [36]. Крайне сложно применять выводы исследований о необходимости употребления мультивитаминных добавок, содержащих 13–15 компонентов, в которых принимали участие жители перечисленных стран, для российской популяции беременных, преимущественно не находящихся в группе риска по недоеданию и гиповитаминозу. Более того, в другой работе установлено, что дополнительный прием поливитаминов нормально питающимися беременными ассоциируется с повышенным риском развития ГСД [38]. В то же время, по мнению экспертов ВОЗ [37], женщинам во время беременности целесообразно употреблять здоровую, сбалансированную, соответствующую рекомендациям пищу.

Таким образом, рутинное назначение многокомпонентных витаминно-минеральных комплексов планирующих беременность и беременным, про-

живающим в РФ, по принципу «чем больше, тем лучше» не имеет надежной доказательной базы, сформированной на основании результатов качественных исследований с участием российской популяции женщин, и не регламентируется клиническими рекомендациями. Назначение микронутриентов в прекоцепционном периоде и во время беременности должно соответствовать действующим нормативным документам и осуществляться в соответствии с парадигмой разумного минимализма, что подразумевает научно обоснованное применение относительно небольшого количества витаминов и минералов: фолиевой кислоты, калия йодида, витамина D₃, при необходимости – железа и омега-3 ПНЖК. Оптимальным базовым витаминным комплексом с позиций доказательной медицины является Витажиналь® Мама, который в строго индивидуальном порядке может дополняться любыми микро- и макронутриентами. ❧

Литература

1. Ronis M.J.J., Pedersen K.B., Watt J. Adverse effects of nutraceuticals and dietary supplements. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2018; 58: 583–601.
2. Chen Q., Espey M.G., Sun A.Y., et al. Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104 (21): 8749–8754.
3. Moyer M. Nutrition: vitamins on trial. *Nature.* 2014; 510: 462–464.
4. Ziegler E.E., Filer L.J.Jr., eds. Present knowledge in nutrition. Washington, DC: Int. Life Sci. Inst. Nutr. Found., 1996. 7th ed.
5. Miller E.R., Pastor-Barriuso R., Dalal D., et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142 (1): 37–46.
6. Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1029–1035.
7. Rothman K.J., Moore L.L., Singer M.R., et al. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1369–1373.
8. Marcinowska-Suchowierska E., Kupisz-Urbańska M., Łukaszewicz J., et al. Vitamin D toxicity – a clinical perspective. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018; 9: 550.
9. Barton J.C., Lee P.L., West C., Bottomley S.S. Iron overload and prolonged ingestion of iron supplements: clinical features and mutation analysis of hemochromatosis-associated genes in four cases. *Am. J. Hematol.* 2006; 81: 760–767.
10. Нормальная беременность. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов. М., 2019.
11. Нормальная беременность. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов. Проект. 2023 г. // roag-portal.ru/projects_obstetrics.
12. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet.* 1991; 338 (8760): 131–137.
13. Brouwer I., Verhoef P. Folic acid fortification: is masking of vitamin B-12 deficiency what we should really worry about? *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86 (4): 897–898.
14. Bekkers M.B., Elstgeest L.E., Scholtens S., et al. Maternal use of folic acid supplements during pregnancy, and childhood respiratory health and atopy. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (6): 1468–1474.
15. Valera-Gran D., Navarrete-Muñoz E.M., Garcia de la Hera M., et al. Effect of maternal high dosages of folic acid supplements on neurocognitive development in children at 4–5 y of age: the prospective birth cohort Infancia y Medio Ambiente (INMA) study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017; 106 (3): 878–887.
16. 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.
17. Moos M.K., Dunlop A.L., Jack B.W., et al. Healthier women, healthier reproductive outcomes: recommendations for the routine care of all women of reproductive age. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 199 (6 Suppl 2): S280–S289.
18. McNulty B., McNulty H., Marshall B., et al. Impact of continuing folic acid after the first trimester of pregnancy: findings of a randomized trial of folic acid supplementation in the second and third trimesters. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 98 (1): 92–98.

Витажиналь® Мама

БАЗОВЫЙ КОМПЛЕКС МИКРОНУТРИЕНТОВ
ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ МАМЫ И МАЛЫША¹⁻³



- планирование беременности
- беременность
- кормление грудью

ТЕПЕРЬ
В НОВОЙ
УПАКОВКЕ!



Подробная информация
на сайте vita-jinal.ru

* Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты.

1. Инструкция по применению биологически активной добавки Витажиналь® Мама

2. Ших Е.В., Махова А.А., "Эндемичность территории по дефициту микронутриентов, как критерий формирования состава баюого ВМК для периконцепционального периода"//Акушерство и гинекология. №10, 2018

3. Прегравидарная подготовка: клинический протокол /авт.-разраб. Радзинский В.Е. и др .. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. -С. 5-43.



БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

19. Williamson J.M., Arthurs A.L., Smith M.D., et al. High folate, perturbed one-carbon metabolism and gestational diabetes mellitus. *Nutrients*. 2022; 14 (19): 3930.
20. Bianco A.C., Anderson G., Forrest D., et al. American Thyroid Association Guide to investigating thyroid hormone economy and action in rodent and cell models. *Thyroid*. 2014; 24 (1): 88–168.
21. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Катамадзе Н.Н. и др. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего в различных регионах Российской Федерации: результаты 1-го этапа многоцентрового поперечного рандомизированного исследования. *Остеопороз и остеопатии*. 2020; 23 (4): 4–12.
22. Palacios C., Kostiuik L.K., Peña-Rosas J.P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 7 (7): CD008873.
23. Клинические рекомендации «Дефицит витамина D» 2023 г. // www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinirecomendations/d_2021.pdf.
24. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. (Ed), National Academies Press (US), Washington (DC), 2011.
25. Thomas Jde V., Collett-Solberg P.F. Perinatal goiter with increased iodine uptake and hypothyroidism due to excess maternal iodine ingestion. *Horm. Res.* 2009; 72 (6): 344–347.
26. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations // www.who.int/publications/i/item/9789240000124.
27. 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.
28. Georgieff M.K. The importance of iron deficiency in pregnancy on fetal, neonatal, and infant neurodevelopmental outcomes. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2023; 162 Suppl 2 (Suppl 2): 83–88.
29. Scientific Report of the 2020 Dietary Guidelines Advisory Committee: Advisory Report to the Secretary of Agriculture and the Secretary of Health and Human Services. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. Available at: <https://www.dietaryguidelines.gov/2020-advisory-committee-report> (Accessed on July 20, 2021).
30. Middleton P., Gomersall J.C., Gould J.F., et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 11 (11): CD003402.
31. Здоровое питание матери: лучшее начало жизни. Здоровое питание матери. WHO. Regional Office for Europe. Дания: ВОЗ, 2016.
32. www.theguardian.com/environment/2022/jan/17/revealed-many-common-omega-3-fish-oil-supplements-are-rancid.
33. Koren G. Treating morning sickness in the United States – changes in prescribing are needed. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 211 (6): 602–606.
34. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2023.
35. Vitamin supplementation in pregnancy. *Drug Ther. Bull.* 2016; 54 (7): 81–84.
36. 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.
37. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience: Nutritional interventions update: Multiple micronutrient supplements during pregnancy [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. Evidence and recommendation on antenatal multiple micronutrient supplements // www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560390/.
38. 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.

Vitamins and Minerals During Pregnancy: from Fashion Trends To Evidence-Based Medicine

K.R. Bondarenko, PhD

Clinic of Modern Ozone Therapy LLC

Contact person: Karina R. Bondarenko, karinabond@mail.ru

The appointment of micronutrients in the pre-conception period and during pregnancy should comply with current regulatory documents and be carried out in accordance with the paradigm of reasonable minimalism, which implies the scientifically justified use of relatively small amounts of vitamins and minerals: folic acid, potassium iodide, vitamin D₃, if necessary, iron and omega-3 polyunsaturated fatty acids. The optimal basic vitamin complex from the standpoint of evidence-based medicine is Vitagynal®, which can be supplemented with any micro- and macronutrients on a strictly individual basis.

Keywords: pregnancy, pre-conception period, vitamins, minerals

27–29 МАРТА 2024 ГОДА

XXX

ЮБИЛЕЙНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ЭПИЦЕНТРЕ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ ОТ МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗЫ



Председатели конгресса:



заслуженный деятель науки РФ,
академик РАН, профессор, д.м.н.,
директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России, заведующий кафедрой
акушерства, гинекологии, перинатологии и
репродуктологии ФППОВ Первого Московского
государственного медицинского университета
им. И.М. Сеченова

Г.Т. Сухих



заслуженный деятель науки РФ,
профессор, д.м.н.,
руководитель научно-поликлинического
отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им.
В.И. Кулакова» Минздрава России,
президент Международной общественной
организации «Ассоциация по патологии
шейки матки и кольпоскопии»,
Российского общества по контрацепции

В.Н. Прилепская



Организаторы конгресса:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общероссийская общественная организация «Российское общество по контрацепции»
- Международная общественная организация «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии»



Место проведения:

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



Участие бесплатное, требуется регистрация

Подробная информация на сайте
www.medievent.ru

По вопросам спонсорского участия:

Ранская Светлана

e-mail: svetlana@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
моб.: +7 (926) 610-23-74

Регистрация участников:

Скибин Николай

e-mail: reg@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
моб.: +7 (929) 646-51-66

Аккредитация СМИ:

Пронина Ирина

e-mail: pr@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)
моб.: +7 (926) 611-23-59

Реклама



Конгресс-оператор:

ООО «МЕДИ ИВЕНТ» | Тел.: +7 (495) 721-88-66 | E-mail: mail@medievent.ru



¹ Московский государственный медицинский университет им. А.И. Евдокимова

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

³ Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

⁴ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

Дифференциально-диагностическая роль опухолевых маркеров у пациенток детского возраста с новообразованиями яичников

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН¹, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,2,3}, С.А. Короткова⁴, Г.Т. Осипова, к.м.н.⁴, Е.И. Полякова⁴, А.З. Мокоян¹

Адрес для переписки: Ани Зорабовна Мокоян, animokoyan@gmail.com

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Короткова С.А. и др. Дифференциально-диагностическая роль опухолевых маркеров у пациенток детского возраста с новообразованиями яичников. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (44): 34–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-44-34-38

Опухоли и опухолевидные образования придатков матки в когорте педиатрических пациенток характеризуются высокой частотой встречаемости, неспецифической клинической картиной и трудностями дифференциальной диагностики, что может приводить к множеству диагностических и тактических ошибок, а значит, к потенциально необратимым последствиям – частичной или полной потере репродуктивных возможностей, снижению качества жизни. Лабораторная диагностика крайне важна, поскольку позволяет провести предоперационную стратификацию риска и определить объем оперативного вмешательства. Проанализированы данные литературы, посвященной роли опухолевых маркеров в определении тактики лечения пациенток детского возраста с объемными образованиями придатков матки.

Ключевые слова: детская гинекология, дети, подростки, новообразования придатков матки, опухоли яичников, злокачественные опухоли яичников, онкомаркеры, опухолевые маркеры, стратификация риска

Введение

Опухоли и опухолевидные образования придатков матки в детской гинекологической практике встречаются реже, чем во взрослой, – от 1 до 4,6% [1]. Преобладают доброкачественные физиологические кисты яичников – около 45% от общей патологии придатков [2]. Истинные опухоли яичников – патология, редко встречающаяся в данной возрастной категории, – 2,6–3 случая на 100 тыс. девочек за год [3]. На долю злокачественных опухолей яичников, по разным данным, приходится от 0,2 до 3,3% [4]. В детском возрасте гистологические формы истинных опухолей яичников менее разнообразны, чем во взрослом. В педиатрической практике чаще встречаются герминогенные опухоли яичника (зрелая и незрелая тератома, дисгерминома) ввиду их дигон-

тогенетического происхождения, реже – эпителиальные опухоли (серозные, муцинозные цистаденомы) и опухоли стромы полового тяжа (текома, фиброма, гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа и др.) [5–7].

Клиническое течение образований придатков матки как у детей, так и у взрослых не сопровождается патогномичными симптомами. Из жалоб при несложном течении опухолей и опухолевидных образований придатков матки возможны болевой синдром (внизу живота над лоном, в подвздошно-паховой области), увеличение объема живота и нарушение менструального цикла. В случае гормонпродуцирующей опухоли может быть диагностировано преждевременное половое созревание, реже вирилизация.



Одной из наиболее сложных задач, стоящих перед клиницистом, является дифференциация доброкачественного и злокачественного характера опухоли. Адекватная предоперационная стратификация риска позволяет хирургу принять решение об оперативном вмешательстве (лапаротомия или лапароскопия) и его объеме (цистэктомия с сохранением яичниковой ткани или сальпингоофорэктомия, лимфаденэктомия, биопсия сальника), что в свою очередь улучшает прогноз пациентки в дальнейшем.

Диагностика образований яичников у детей основана на анализе клинико-анамнестических данных, данных осмотра, медицинской визуализации и лабораторного дообследования.

Из-за отсутствия четких критериев дифференциальной диагностики доброкачественной и злокачественной природы новообразований яичников особая роль отводится определению опухолевых маркеров в сыворотке крови.

Цель – определить роль наиболее часто используемых в детской и подростковой гинекологической практике опухолевых маркеров в дифференциальной диагностике образований яичников.

Обсуждение

Согласно определению, предложенному на V Международной конференции по онкомаркерам человека в 1988 г., онкомаркеры, или биохимические опухолевые маркеры, – вещества, образуемые опухолевыми клетками и секретируемые в биологические жидкости, в которых они могут быть количественно определены неинвазивными методами. Эти вещества представляют собой макромолекулы, в основном белки с углеводным или липидным компонентом.

В качестве опухолевых рассматриваются следующие маркеры:

- 1) биохимические вещества эндогенного происхождения, превышение порогового количественного значения которых служит индикатором злокачественного процесса;
- 2) опухолеспецифические биохимические вещества, качественное определение которых указывает на потенциальную злокачественность новообразования.

Определять указанные биохимические вещества можно как внутриклеточно, так и в сыворотке крови, благодаря чему их концентрацию устанавливают неинвазивно с помощью иммуноферментного анализа. Опухолевые маркеры могут быть классифицированы следующим образом [8]:

- онкофетальные антигены – антигены, которые экспрессируются исключительно во внутриутробном периоде, но при патологическом процессе могут определяться в неопластических клетках (раково-эмбриональный антиген, альфа-фетопротеин (АФП));
- опухоль-ассоциированные антигены (СА 125, СА 19-9, СА 15-3 и др.);
- гормоны (хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), плацентарный лактоген, кальцитонин и др.);

Предложена многофакторная оценка клинической картины для установления потенциала злокачественности образований яичников у педиатрических пациенток, то есть рекомендовано учитывать наличие или отсутствие патологических симптомов (вздутие живота, признаки преждевременного полового развития или вирилизации), результаты медицинской визуализации (размеры образования, контуры, солидный компонент, папиллярные структуры и др.) и использовать панель онкомаркеров в крови

- энзимы (лактатдегидрогеназа, простатическая специфическая кислая фосфатаза (простатспецифический антиген));
- рецепторы (прогестероновые, эстрогеновые);
- протеины (ферритин, бета-2-микроглобулин, иммуноглобулины);
- другие биологические вещества (полиамины).

В настоящее время используется широкий диапазон опухолевых маркеров. Вместе с тем для однозначной диагностики злокачественного потенциала образования яичника не существует ни одного онкомаркера, который соответствовал бы идеальным параметрам [9–11]. Одними из важнейших признаков идеального онкомаркера являются специфичность и чувствительность 100%, то есть маркер должен определяться только у пациентов со злокачественными новообразованиями и отсутствовать у здоровых людей и лиц с доброкачественными опухолями [9, 10].

В диагностике новообразований яичников определяют следующие опухолевые маркеры: АФП, лактатдегидрогеназу (ЛДГ), бета-субъединицу ХГЧ, раковый антиген СА 125, ингибин А, В, кальций, человеческий эпидидимальный протеин 4 (HE4), а также эстрадиол и тестостерон (таблица) [12].

С учетом гистотипов опухолей, наиболее часто диагностируемых в педиатрической когорте пациентов, определяют АФП, бета-ХГЧ, ЛДГ и СА 125 [13–16].

АФП – гликопротеин, который в норме вырабатывается в эмбриональном желточном мешке, печени и эпителии кишечника плода. В организме плода он выполняет функции альбумина взрослого человека: осуществляет транспорт веществ, необходимых для развития плода, связывает эстрогены, ограничивая их влияние на развивающийся организм, и защищает от негативного воздействия иммунной системы матери. Через 8–12 месяцев после рождения содер-

Опухолевые маркеры, применяемые в диагностике новообразований яичников

Опухолевый маркер	Злокачественные новообразования яичников	Злокачественные новообразования, локализованные вне гонад	Незлокачественные процессы
АФП	Опухоль желточного мешка Незрелая тератома Эмбриональная карцинома	Гепатобластома Гепатоцеллюлярная карцинома	Нарушение функции печени Физиологическая особенность
Бета-ХГЧ	Хориокарцинома Эмбриональная карцинома Дисгерминома (реже)	Синдром Дауна	Физиологическая особенность
ЛДГ	Дисгерминома	Злокачественная патология системы крови Остеосаркома	Гемолиз Некроз
СА 125	Эпителиальные опухоли	Рак молочной железы Злокачественный процесс эндометрия	Доброкачественные заболевания молочных желез Эндометриоз Нарушение функции печени
Ингибин А, В	Гранулезоклеточная опухоль	–	–
Кальций (Са ⁺⁺)	Опухоль стромы полового тяжа	Остеосаркома Раβδοмиосаркома	Заболевание паразитовидной железы
НЕ4	Злокачественные и пограничные эпителиальные опухоли яичника	Рак легкого	Муковисцидоз
Эстрадиол	Гранулезоклеточная опухоль Дисгерминома Незрелая тератома	–	–
Тестостерон	Опухоль Сертоли – Лейдига	–	–

жание АФП в крови ребенка снижается до следового количества.

Высокая концентрация АФП в сыворотке крови может определяться у пациентов с герминогенными опухолями яичников – опухолями желточного мешка, незрелыми герминомами, эмбриональными карциномами [16].

Н. Такаyasu и соавт., проанализировав результаты проведенного клинического исследования, установили закономерность: чем выше уровень АФП и больше размер опухоли, тем вероятнее злокачественный процесс в яичнике [17].

Между тем данные противоречивы, и чувствительность определения АФП поставлена под сомнение: уровень АФП может находиться в рамках референсных значений, если незрелая тератома не содержит очагов полипотентных первичных зародышевых клеток [18].

Невысокая специфичность данного опухолевого маркера объясняется тем, что повышение его уровня может быть вызвано патологией печени, в том числе низкодифференцированной опухолью [17, 18].

ХГЧ – гормон, вырабатываемый клетками хориона (оболочки зародыша) сразу после имплантации. По химическому строению хорионический гонадотропин является соединением белка и сложных углеводов, состоящим из двух частей (субъединиц): альфа и бета. Альфа-субъединица ХГЧ полностью идентична альфа-субъединицам лютеинизирующего, фолликулостимулирующего и тиреотропного гормонов гипофиза.

Опухолевым маркером является бета-субъединица ХГЧ, которая физиологически должна определяться только во время беременности, что обуславливает ее специфичность и позволяет идентифицировать в биологических средах. Наиболее высокая концентрация маркера отмечается при хорионэпителиоме, хориобластоме и герминогенных опухолях [16].

Как показал систематический обзор A.L. Madenci и соавт., с целью установления потенциала злокачественности образования яичника целесообразно именно совместное определение уровней АФП и бета-ХГЧ, поскольку в этом случае повышается чувствительность [19].



ЛДГ – внутриклеточный фермент, который катализирует окисление молочной кислоты в пируват и содержится практически во всех клетках организма. ЛДГ наиболее активна в скелетной мускулатуре, сердечной мышце, почках, печени и эритроцитах.

ЛДГ наряду с АФП и бета-ХГЧ является одним из основных опухолевых маркеров в диагностике герминогенных опухолей яичников [7, 12]. Как и многие другие опухолевые маркеры, маркер ЛДГ неспецифичен, его повышенный уровень может свидетельствовать о гематологических заболеваниях, меланоме.

Раковый антиген СА 125 – высокомолекулярный гликопротеин, повышенный уровень которого отмечают при эпителиальной карциноме яичника, а также аденокарциноме эндометрия и фаллопиевых труб. СА 125 является наиболее часто используемым в гинекологической практике опухолевым маркером для диагностики опухолей яичников [20]. Значение выше 35 ЕД/мл может свидетельствовать о злокачественной природе новообразования. Чувствительность маркера варьируется от 61 до 90%, специфичность составляет 71–93% [21]. Чувствительность СА 125 в препубертатной группе пациенток ниже, чем в постпубертатной [22]. Высокий уровень СА 125 чаще говорит об эпителиальной опухоли яичника, реже диагностируются опухоль желточного мешка, незрелая тератома.

Недостаточная опухолевая специфичность маркера связана с тем, что его повышение в сыворотке крови зачастую прямо пропорционально степени патологического раздражения серозного покрова брюшины (СА 125 продуцируется клетками целомического эпителия). Известно также, что транзитное изменение уровня СА 125 у здоровых девочек может происходить при различных физиологических состояниях. Так, уровень маркера несколько увеличивается во время менструации и при беременности (в первом триместре).

Эндометриоз – одно из патологических состояний, при которых уровень СА 125 может быть выше референсных значений [23]. Перекрут яичника также относится к состояниям, способным повлиять на информативность определения опухолевых маркеров [24].

В клиническом исследовании С. Spinelli и соавт. все случаи гистологически подтвержденных злокачественных новообразований яичников сопровождалась высоким уровнем опухолевых маркеров. В то же время 20,4% доброкачественных образований яичников ассоциировались с высоким уровнем онкомаркеров в крови. В частности, значения АФП, СА 125, ЛДГ были высокими при зрелой тератоме, СА 125 – при доброкачественной серозной цистаденоме [25].

Таким образом, рядом исследователей сделан вывод о неоднозначности применения опухолевых маркеров в качестве инструмента дифференциальной диагностики и определения риска малигнизации образования [14].

Принимая во внимание недостаточную информативную ценность изолированного определения опухолевых маркеров, А.Е. Lawrence и соавт. в 2019 г. предложили многофакторную оценку клинической картины для установления потенциала злокачественности образований яичников у педиатрических пациенток. Иными словами, было рекомендовано учитывать наличие или отсутствие патологических симптомов (вздутие живота, признаки преждевременного полового развития или вирилизации), результаты медицинской визуализации (размеры образования, контуры, солидный компонент, папиллярные структуры и др.) и использовать панель онкомаркеров в крови [26].

Заключение

Определение опухолевых маркеров в сыворотке крови является одним из важных диагностических этапов для стратификации риска злокачественности новообразования яичника и выбора метода хирургического лечения, но не рассматривается как самостоятельный надежный критерий из-за недостаточной специфичности.

Целесообразно учитывать особенности клинической картины, размер опухоли, визуальные характеристики при ультразвуковом исследовании и магнитно-резонансной томографии, а также использовать панель опухолевых маркеров с учетом возраста пациенток. ❀

Литература

1. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Богданова Е.А. и др. Клиника и диагностика доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников у девочек (аналитический обзор). Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2013; 4 (69): 18–26.
2. Kirkham Y.A., Lacy J.A., Kives S., Allen L. Characteristics and management of adnexal masses in a canadian pediatric and adolescent population. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2011; 33 (9): 935–943.
3. Skinner M.A., Schlatter M.G., Heifetz S.A., Grosfeld J.L. Ovarian neoplasms in children. Arch. Surg. 1993; 128 (8): 849–853.
4. Liang P, Zhang X., Zhang Z., et al. Treatment approach and prognosis of pediatric and adolescent nonepithelial malignant ovarian tumors: a retrospective prognosis analysis. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2018; 31 (3): 304–310.
5. Qazi S.H., Jeelani S.M., Dogar S.A., et al. Approaches to the management of pediatric ovarian masses in the 21st century: systematic review and meta-analysis. J. Pediatr. Surg. 2020; 55 (3): 357–368.

6. Lockley M., Stoneham S.J., Olson T.A. Ovarian cancer in adolescents and young adults. *Pediatr. Blood Cancer*. 2019; 66 (3): e27512.
7. Fonseca A., Frazier A.L., Shaikh F. Germ cell tumors in adolescents and young adults. *J. Oncol. Pract.* 2019; 15 (8): 433–441.
8. Malati T. Tumour markers: an overview. *Indian J. Clin. Biochem.* 2007; 22 (2): 17–31.
9. Алексеева М.Л., Гусарова Е.В., Муллабаева С.М., Понкратова Т.С. Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты их клинико-диагностического использования. *Проблемы репродукции*. 2005; 3: 65–79.
10. Алиев М.Д., Поляков В.Г., Менткевич ГЛ., Маякова С.А. *Детская онкология. Национальное руководство*. М.: Издательская группа РОНЦ, 2012.
11. Чиссов В.И., Давыдов М.И. *Онкология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
12. Aggarwal P., Kehoe S. Serum tumour markers in gynaecological cancers. *Maturitas*. 2010; 67 (1): 46–53.
13. Van Heerden J., Tjalma W.A. The multidisciplinary approach to ovarian tumours in children and adolescents. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019; 243: 103–110.
14. Ye G., Xu T., Liu J., et al. The role of preoperative imaging and tumor markers in predicting malignant ovarian masses in children. *Pediatr. Surg. Int.* 2020; 36 (3): 333–339.
15. Kelleher C.M., Goldstein A.M. Adnexal masses in children and adolescents. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2015; 58 (1): 76–92.
16. Terzic M., Rapisarda A.M.C., Della Corte L., et al. Diagnostic work-up in paediatric and adolescent patients with adnexal masses: an evidence-based approach. *J. Obstet. Gynaecol.* 2021; 41 (4): 503–515.
17. Takayasu H., Masumoto K., Tanaka N., et al. A clinical review of ovarian tumors in children and adolescents. *Pediatr. Surg. Int.* 2020; 36 (6): 701–709.
18. Loh A.H., Ong C.L., Lam S.L., et al. Pediatric risk of malignancy index for preoperative evaluation of childhood ovarian tumors. *Pediatr. Surg. Int.* 2012; 28 (3): 259–266.
19. Madenci A.L., Levine B.S., Laufer M.R., et al. Preoperative risk stratification of children with ovarian tumors. *J. Pediatr. Surg.* 2016; 51 (9): 1507–1512.
20. Su Z., Graybill W.S., Zhu Y. Detection and monitoring of ovarian cancer. *Clin. Chim. Acta.* 2013; 415: 341–345.
21. Van Calster B., Timmerman D., Bourne T., et al. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99 (22): 1706–1714.
22. Stankovic Z., Djuricic S., Djukic M., et al. Epithelial ovarian tumors and CA125 in premenarchal girls. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2006; 27 (6): 597–599.
23. Ghaemmaghami F., Karimi Zarchi M., Hamed B. High levels of CA125 (over 1,000 IU/ml) in patients with gynecologic disease and no malignant conditions: three cases and literature review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2007; 276 (5): 559–561.
24. McCarthy J.D., Erickson K.M., Smith Y.R., Quint E.H. Premenarchal ovarian torsion and elevated CA-125. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2010; 23 (1): e47–e50.
25. Spinelli C., Pucci V., Buti I., et al. The role of tumor markers in the surgical approach of ovarian masses in pediatric age: a 10-year study and a literature review. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19 (6): 1766–1773.
26. Lawrence A.E., Minneci P.C., Deans K.J. Ovary-sparing surgery for benign pediatric ovarian masses. *Curr. Opin. Pediatr.* 2019; 31 (3): 386–390.

Differential Diagnostic Role of Tumor Markers in Children's Patients with Ovarian Neoplasms

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RASci¹, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3}, S.A. Korotkova⁴, G.T. Osipova, PhD⁴, Ye.I. Polyakova⁴, A.Z. Mokoyan¹

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow

Contact person: Ani Z. Mokoyan, animokoyan@gmail.com

Adnexal masses in pediatric patients are characterized by high incidence, non-specific symptoms and difficulties in differential diagnosis, which can lead to diagnostic and management failures, therefore, potentially irreversible consequences can take place – partial or complete loss of ovarian function and impaired quality of life. When developing a differential diagnosis for adnexal masses, clinician must consider the patient's age, presenting complaints, physical examination findings, laboratory tests results and imaging results to generate a list of possible diagnoses and an appropriate treatment plan. This review highlights the role of serum tumor markers in the differential diagnosis of ovarian masses in children and preoperative risk stratification, which may guide surgical management decisions before the availability of histological confirmation.

Keywords: ovary, mass, ovarian mass, children, adolescents, young adults, preoperation, malignant, tumour markers

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.

Кровотечения при использовании прогестиновой контрацепции

О.А. Пустотина, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Анатольевна Пустотина, pustotina@gmail.com

Для цитирования: Пустотина О.А. Кровотечения при использовании прогестиновой контрацепции. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (44): 40–49.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-44-40-49

Прогестиновые методы контрацепции становятся все более популярными в мире, что обусловлено их большей безопасностью по сравнению с эстрогенсодержащими средствами, а также удобством применения пролонгированных рилизинг-систем. Основная проблема более широкого распространения заключается в непредсказуемости характера кровотечений при использовании таких методов. Несмотря на то что нерегулярные кровотечения не несут в себе риска, а происходящие в эндометрии изменения ассоциируются с протективным эффектом в отношении развития гиперпластических заболеваний, комплаентность снижается и в ряде случаев пациентки отказываются от дальнейшего использования метода. В статье представлены обновленные методы оценки непредсказуемых кровотечений при использовании прогестиновой контрацепции, патогенез и профиль кровотечений при разных методах, правила консультирования женщин, а также потенциальные способы купирования и профилактики нерегулярных кровотечений с учетом различий в механизме воздействия на эндометрий прогестиновых методов контрацепции.

Ключевые слова: прогестиновая контрацепция, нерегулярные кровотечения, имплантат с этоноргестрелом, прогестиновые оральные контрацептивы, внутриматочная система с левоноргестрелом

Актуальность

Принимая решение об использовании гормональной контрацепции, большинство женщин рассчитывают на снижение или как минимум сохранение объема менструальных кровотечений. Современные контрацептивные средства преимущественно ассоциированы с уменьшением объема менструальной кровопотери и частоты межменструальных эпизодов. Тем не менее проблема нерегулярных, иногда обильных или длительных кровотечений остается актуальной.

Профиль кровотечений напрямую зависит от вида контрацептива и способа его применения. Так, при использовании комбинированных методов контрацепции (комбинированные оральные контрацептивы (КОК), трансдермальный пластырь, вагинальное кольцо) кровотечение происходит в период запланированного безгормонального интервала, который может быть ежемесячным либо в зависимости от выбранного режима повторяться каждые три-четыре месяца или реже. Прогестиновые методы используются в постоянном режиме, без перерывов. Вследствие этого незапланированные эпизоды кровотечений значительно снижают приверженность данному

виду контрацепции, хотя он имеет более высокий профиль безопасности. Отсутствие эстрогенного компонента позволяет назначать данные методы практически всем женщинам, в том числе с тромбозом эмболией в анамнезе, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, наследственной тромбофилией, курящим независимо от количества выкуриваемых в день сигарет и возраста, а также кормящим женщинам [1].

Методы оценки маточных кровотечений при использовании гормональной контрацепции

Для лучшего информирования пользователей и более полного понимания профиля кровотечений с оценкой его приемлемости Международная экспертная группа в 2022 г. обновила критерии оценки маточных кровотечений при использовании гормональной контрацепции [2]. Предложено определять три критерия: характер, объем и продолжительность кровотечения. Каждый критерий зависит от вида контрацептивного средства, предполагающего предсказуемый или непредсказуемый характер кровотечений. Характер предсказуемых кровотечений



во время использования комбинированных (эстрогенсодержащих) методов контрацепции определяют по количеству дней запланированных и незапланированных кровотечений и без них. Непредсказуемый профиль кровотечений, характерный для всех прогестиновых методов контрацепции, оценивают на основании количества дней кровотечения/кровомазания за 90-дневный период (табл. 1). Объем выделений определяют количественно путем сравнения самими пациентками с объемом обычного для них менструального кровотечения. Продолжительным предлагается считать эпизод кровотечения/кровомазания длительностью свыше семи дней вместо установленных ранее 14 дней. Кроме того, следует учитывать предпочтения пациенток различных популяций в отношении контрацептивных средств и их влияние на качество жизни. Необходимо также ежемесячно оценивать кровотечения, особенно при длительных и/или частых эпизодах. Стандартизация результатов различных исследований позволяет повышать информированность клиницистов и пациентов о различиях между продуктами [2].

Патогенез маточных кровотечений при использовании гормональной контрацепции

Механизм развития маточных кровотечений на фоне применения гормональной контрацепции существенно отличается от менструального. Менструальное кровотечение происходит при отторжении функционального слоя эндометрия в результате циклической секреции яичниками гормонов – эстрогенов и прогестерона [3]. Под воздействием гормональных контрацептивов, основным компонентом которых являются синтетические прогестины, колебания гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси подавляются и циклические изменения в эндоме-

три прекращаются, поэтому он остается тонким на протяжении всего периода использования контрацептивного метода. При этом синтетические прогестины непосредственно влияют и на эндометрий. В результате их длительного непрерывного воздействия эндометрий атрофируется, на его поверхности образуется большая сеть мелких тонкостенных расширенных поверхностных капилляров и вен с плохо регенерируемым и легко травмируемым покровным эпителием. Повышение ломкости мелких сосудов, их неспособность к сокращению из-за отсутствия мышечного компонента, дополнительное спазмолитическое и антикоагулянтное действие прогестинов и снижение количества эстрогеновых рецепторов в эндометрии становятся причинами непредсказуемых кровотечений на фоне прогестиновой контрацепции [4, 5]. При этом доказано, что все происходящие в эндометрии изменения при использовании прогестиновой контрацепции не несут в себе риска, а, наоборот, направлены на защиту эндометрия от развития пролиферативных, в том числе злокачественных, заболеваний [4, 6].

Профиль кровотечений при использовании прогестиновых методов контрацепции

Прогестиновые методы контрацепции объединяют средства с различным механизмом действия и способами применения. К ним относятся зарегистрированные в нашей стране прогестиновые оральные контрацептивы (ПОК), инъекции депо медроксипрогестерона ацетата (ДМПА), подкожный имплантат с этоноргестрелом (ЭНГ) и внутриматочные системы с левоноргестрелом (ЛНГ).

Характер кровотечений зависит от вида и дозы прогестина в составе контрацептива, способа и длительности применения метода и может варьироваться

Таблица 1. Обновленные критерии оценки профиля кровотечений при использовании прогестиновых методов контрацепции (с непредсказуемым характером кровотечений) [2]

Критерий	Описание	Характеристика за 90-дневный референтный период
Частота	Отсутствие	Отсутствие кровотечения/кровомазания
	Редкие	≤ 2 эпизодов кровотечения/кровомазания
	Нормальные	3–4 эпизода кровотечения/кровомазания
	Частые	> 4 эпизодов кровотечения/кровомазания
Объем	Отсутствие	Отсутствие кровотечения/кровомазания
	Кровомазание	Незначительные выделения, не требующие использования гигиенических средств
	Кровотечения: ■ в меньшем объеме ■ обычные ■ в большем объеме	Выделения, требующие использования гигиенических средств. Объем оценивается субъективно в сравнении с кровотечением без использования контрацептивных методов
Длительность	Длительные	Эпизод кровотечения/кровомазания > 7 дней
	Нормальные	Эпизод кровотечения/кровомазания ≤ 7 дней
	Количество дней	Общее число дней кровотечения/кровомазания

Таблица 2. Характер кровоточений до и после трех месяцев использования прогестиновых методов контрацепции [25]

Метод контрацепции	Профиль кровоточений в первые три месяца использования	Профиль кровоточений после трех месяцев использования
ПОК с ДЗГ	Нерегулярные кровотоечения у большинства женщин (редкие, длительные или частые)	К 12 месяцам использования: <ul style="list-style-type: none"> ■ пять из десяти женщин имеют аменорею или редкие кровотоечения; ■ четыре из десяти женщин – ежемесячные регулярные кровотоечения (3–5 эпизодов за 90-дневный период); ■ одна из десяти женщин – частые кровотоечения (≥ 6 эпизодов за 90-дневный период); ■ две из десяти женщин – длительные кровотоечения/кровомазания (> 14 дней)
ДМПА	Нерегулярные кровотоечения у большинства женщин (редкие, длительные или частые). Аменорея в 10% случаев	Частота аменореи увеличивается со временем использования метода и к 12 месяцам составляет 50%
Имплантат с ЭТН	Нерегулярные кровотоечения у большинства женщин (редкие, длительные или частые). Характер кровоточений в первые три месяца использования служит предиктором будущих кровоточений у многих женщин	К 12 месяцам использования метода: <ul style="list-style-type: none"> ■ в двух из десяти случаев отмечается аменорея; ■ в трех из десяти – редкие кровотоечения; ■ менее чем в одном случае – частые кровотоечения; ■ в двух из десяти – длительные кровотоечения; ■ в двух из десяти – без изменений. У 75% женщин количество дней кровоточений/кровомазаний меньше или такое же, как в обычном менструальном цикле, но возможны непредсказуемые интервалы
ВМС с ЛНГ	Частые кровотоечения/кровомазания	Количество дней кровоточений/кровомазаний уменьшается со временем. К 12 месяцам использования менструальная кровопотеря уменьшается на 90%. Большинство женщин имеют аменорею или редкие кровотоечения. К третьему году использования 24% женщин имеют аменорею

от аменореи до частых нерегулярных и/или длительных эпизодов кровотоечения/кровомазания. Профиль кровоточений при использовании одного метода может не коррелировать с вероятным характером кровоточений на фоне применения другого метода.

Прогестиновые оральные контрацептивы

Прогестиновые оральные контрацептивы по механизму действия разделяют на две группы. К первой относят ПОК с низкой дозой гестагена (30 мкг ЛНГ), контрацептивный эффект которых в основном обусловлен повышением вязкости цервикальной слизи. Данные виды ПОК рекомендуют в дополнение к грудному вскармливанию, они часто сочетаются с лактационной аменореей [6]. При использовании вне периода грудного вскармливания характер менструальных кровоточений у 75% женщин не изменяется, поскольку количества поступающего в системный кровоток синтетического гестагена недостаточно для стабильного подавления яичникового стероидогенеза [7].

Ко второй группе ПОК относят препараты с содержанием 75 мкг дезогестрела (ДЗГ), контрацептивное действие которых обусловлено стойким подавлением овуляции, аналогично приему КОК. Но в отсутствие

эстрогенов предсказуемые ежемесячные кровотоечения при использовании этих препаратов отмечаются только у 50% женщин, у 40% имеют место нерегулярные кровотоечения, у 10% наступает аменорея, частота которой к 12 месяцам применения метода достигает 20% (табл. 2). Тем не менее у 10% женщин сохраняются длительные и/или частые кровотоечения/кровомазания [7]. Разный профиль кровоточений обусловлен индивидуальными уровнями прогестина в крови женщин, а также его колебаниями в течение суток. Значительно лучший контроль цикла отмечается при приеме ПОК с дроспиреноном (ДРН) в режиме 24/4 (в России не зарегистрирован), а у 40% женщин к шестому месяцу использования наступает аменорея [8].

Депонированный медроксипрогестерона ацетат

С целью контрацепции инъекции ДМПА проводятся внутримышечно в дозе 150 мг ДМПА (Депон-Провера) и 104 мг подкожно (в России не зарегистрирован) каждые 13 недель. В первые три недели после инъекции наблюдается наивысшая концентрация прогестина в крови среди всех методов гормональной контрацепции, что вызывает резкое снижение секреции гонадотропинов и уровня эстрогенов и блокирует пролиферативные процессы



в эндометрии. В первые три месяца у большинства женщин менструации нерегулярные и/или длительные, но с каждой последующей инъекцией частота и количество кровяных выделений снижаются. К концу первого года использования метода у 70% женщин наблюдается аменорея [9].

Подкожный имплантат с этоноргестрелом

В России зарегистрирован подкожный имплантат Импланон НКСТ. Он представляет гормональную релизинг-систему в виде гибкого стержня из этиленвинилацетата длиной 4 см и диаметром 2 мм, содержащую 68 мг ЭНГ. Имплантат устанавливается под кожу внутренней поверхности плеча при помощи одноразового стерильного аппликатора. По истечении трех лет имплантат удаляется или заменяется новым. Удаление имплантата возможно в любое время по желанию женщины [10].

Подкожная релизинг-система ежедневно выделяет в системный кровоток 60–70 мкг ЭНГ в начале первого года использования. Содержание выделяемого ЭНГ постепенно уменьшается. К концу третьего года его уровень достигает 25–30 мкг [10]. Это обеспечивает стойкое подавление овуляции и надежный контрацептивный эффект до пяти лет использования [11].

Анализ 11 международных исследований с участием 942 женщин, использовавших подкожный имплантат в течение 1–5 лет, показал, что в первые три месяца после установки релизинг-системы с ЭНГ у 22% женщин развивается аменорея, у 33% отмечаются редкие кровяные выделения, у 20% менструации остаются регулярными, у четверти – длительными и/или обильными. В результате 10,4% пациенток отказываются от дальнейшего использования контрацептива из-за нерегулярности кровотечений [12]. Частым и/или обильным кровотечениям в большей степени подвержены женщины с низким индексом массы тела [13]. Выявлена также взаимосвязь между неудовлетворительным профилем кровотечений при использовании подкожного имплантата с ЭНГ и обильными менструальными и акушерскими кровотечениями в анамнезе [14]. Все обследованные нами женщины с частыми и/или длительными кровотечениями имели умеренную тромбоцитопению и признаки функциональной недостаточности тромбоцитов: нарушение агрегации и снижение адгезивности, удлинение активированного частичного тромбинового времени и периода кровотечения. При этом наследственные и аутоиммунные формы тромбоцитопатий были исключены, но имели место полиморфизм гена МТГФР, у 76% – гипергомоцистемия, что свидетельствовало о дефиците фолиевой кислоты и возможном мегалобластном повреждении тромбоцитарного звена гемопоэза.

По характеру кровяных выделений в первый 90-дневный период использования имплантата можно прогнозировать профиль кровяных выделений с учетом того, что количество дней кровотечений и их обильность уменьшатся [15, 16]. Так, длительные эпизоды

кровотечений/кровомазаний в первые три месяца отмечают 30% женщин, к концу шестого месяца – всего 5,3% [17].

Внутриматочная система с левоноргестрелом

Гормональные внутриматочные системы (ВМС) представляют собой Т-образные устройства, внутри которых содержится 52 или 19,5 мг ЛНГ. В России эти системы зарегистрированы под названием Мирена и Кайлина.

Контрацептивное действие гормональных ВМС основано на повреждении сперматозоидов, попадающих в матку, и нарушении их способности к оплодотворению, а также увеличении вязкости цервикальной слизи, препятствующей продвижению сперматозоидов через цервикальный канал в полость матки. ЛНГ, выделяемый ВМС, оказывает также выраженное местное воздействие на эндометрий, вызывая атрофические изменения железистого эпителия, выраженную децидуализацию стромальных клеток и подавление ангиогенеза с увеличением числа мелких обнаженных сосудов [18]. Применение ВМС с ЛНГ у большинства женщин ассоциировано со значительным уменьшением количества и объема менструальных кровотечений, что отражено в дополнительных показаниях по лечению обильных маточных кровотечений к данному методу контрацепции. Но свыше 50% женщин отмечают нерегулярные кровотечения в первые 12 недель после введения ВМС. Через 12 месяцев использования ВМС с 52 мг ЛНГ аменорея развивается у 20% женщин, ко второму году – уже у 50%. Частота аменореи у женщин, использующих ВМС с 19,5 ЛНГ, достигает 23% [19].

ВМС с 52 мг ЛНГ выделяет в сутки около 20 мкг прогестина в течение пяти лет, что у 15–40% женщин вызывает подавление овуляции. В дальнейшем количество ЛНГ постепенно снижается до 10–14 мкг, но местный контрацептивный эффект сохраняется до семи лет [20, 21]. ВМС с 19,5 мг ЛНГ выделяет меньше гормона – около 17,5 мкг в день [22], что не влияет на функцию яичников и оказывает только локальный эффект [23, 24].

Сравнительный анализ гистологических изменений в эндометрии под влиянием ВМС с ЛНГ и подкожных имплантатов с ЭНГ (Импланон НКСТ) и ЛНГ (в России не зарегистрирован) показал существенные различия. При поступлении прогестина из подкожных релизинг-систем эндометрий истончается, но полностью не атрофируется. В нем сохраняются участки пролиферации, секреторной трансформации и децидуализации. Сосудистая сеть представляет собой расширенные поверхностные капилляры, окруженные отеком стромой. В эндометрии женщин, использующих ВМС с ЛНГ, преобладают выраженные атрофические изменения и отмечается подавление ангиогенеза [17].

Таким образом, необходимо дифференцированное ведение пациенток с неудовлетворительным контролем цикла при использовании прогестинных методов контрацепции.

Консультирование женщин с нерегулярными кровотечениями при использовании прогестиновых методов контрацепции

Профессиональное консультирование женщин по изменению характера маточных кровотечений при использовании прогестиновых методов контрацепции крайне важно. Пациентки должны быть проинформированы о том, что нарушение регулярности кровотечений является особенностью всех прогестиновых контрацептивов, не несет в себе риска, а происходящие в эндометрии изменения, наоборот, направлены на его защиту от развития пролиферативных, в том числе злокачественных, заболеваний [4, 6, 25].

Если женщины не удовлетворены профилем кровотечений, следует определить их частоту, объем и длительность, связь с другими жалобами, такими как боль, рвота, тошнота, нагрубание молочных желез, приемом медикаментов (например, противоэпилептическими средствами) и половой активностью. Решение о дальнейшей тактике ведения принимается на основании анамнестических данных и дополнительного обследования, исключаяющего:

- ✓ инфекции, передаваемые половым путем (ИППП);
- ✓ ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки;
- ✓ беременность;
- ✓ сопутствующие заболевания.

При этом надо учитывать, что профиль кровотечений в первые три месяца использования метода в большинстве случаев улучшится (табл. 2). Решение об объеме обследования принимается индивидуально.

В рекомендуемый перечень дополнительного медицинского обследования при нерегулярных частых или длительных маточных кровотечениях у женщин, использующих прогестиновые методы контрацепции, входят:

- ✓ бимануальное исследование;
- ✓ осмотр шейки матки в зеркалах;
- ✓ тест на беременность;
- ✓ трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза;
- ✓ цервикальный скрининг (цитологические исследования, по показаниям – биопсия шейки матки);
- ✓ скрининг на ИППП;
- ✓ биопсия эндометрия, гистероскопия (при обильном/длительном кровотечении после трех месяцев использования у женщин в возрасте 45 лет и старше и женщин в возрасте младше 45 лет группы риска развития рака эндометрия) [25].

После исключения дополнительных факторов риска на фоне продолжающихся частых и/или длительных маточных кровотечений проводятся мероприятия по их купированию. Коррекция нерегулярных кровотечений ранее трех месяцев не всегда оправдана, поскольку в большинстве случаев их интенсивность постепенно уменьшается без медикаментозного вмешательства.

Методы купирования нерегулярных частых обильных или длительных кровотечений при использовании прогестиновой контрацепции

Методы купирования нерегулярных частых обильных или длительных кровотечений при использовании прогестиновых методов контрацепции впервые систематизировала D. Mansur в 2011 г. [14]. Их эффективность оценивали Н. Abdel-Aleem и соавт. в 2013 г. [26] и R.E. Zigler и соавт. в 2017 г. [27]. Основные патогенетические подходы в целом соответствуют принципам ведения женщин с аномальными маточными кровотечениями [28, 29] и включают добавление эстрогенов к составу гормональных контрацептивов, дополнительный прием прогестагенов, блокирование синтеза простагландинов с помощью антифибринолитических и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

При выборе лечебной тактики важно также принимать во внимание различия в механизме воздействия на эндометрий прогестиновых методов контрацепции. Так, при использовании ПОК с ДЗГ, инъекций ДМПА и подкожного имплантата с ЭНГ, контрацептивное действие которых основано на подавлении функции гипоталамо-гипофизарной оси и блокировании овуляции, причиной «нестабильности» эндометрия в дополнение к антипролиферативному эффекту синтетического прогестина считается недостаточное влияние эстрогенов. Основная рекомендация в таких случаях – восстановление эстрогеновой защиты эндометрия. В противоположность этому у пациенток, использующих ВМС с ЛНГ, синтез гормонов яичниками, как эстрогенов, так и прогестерона, в большинстве случаев не меняется. Поэтому дополнительное применение синтетических стероидов скорее не окажет эффекта в купировании и/или предотвращении непредсказуемых кровотечений.

Методы купирования нерегулярных частых обильных или длительных кровотечений при использовании прогестиновых оральных контрацептивов, инъекций и подкожного имплантата

Основные рекомендации при неудовлетворительном профиле кровотечений во время использования ПОК, инъекций ДМПА и подкожного имплантата с ЭНГ заключаются в повышении эстрогеновой активности в эндометрии. *Эстрогены* улучшают целостность сосудов, повышают коагуляционный потенциал крови и индуцируют пролиферацию эпителия, защищая эндометрий от чрезмерного прогестинового влияния. С этой целью назначают эстрогены в форме таблеток, накожных гелей или пластырей в монотерапии, а также в составе КОК в отсутствие противопоказаний [27]. Они могут быть представлены 20–30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) или эквивалентными дозами эстрадиола валерата, 17-бета-эстрадиола или эстерала (табл. 3). При этом один вид эстрогена не имеет преимуществ перед другим, хотя необходимы дополнительные исследования, которые подтвердили бы эффективность новых эстрогенов в составе КОК.

Таблица 3. Адаптированные схемы лечения и профилактики обильных и/или длительных кровотечений при использовании прогестиновых контрацептивов [14, 26, 27]

Метод	Режим применения
<i>Усиление влияния эстрогенов на эндометрий</i>	
Эстрогены	Эстрадиол внутрь/трансдермально 1–2 мг в день семь дней, одну неделю каждого месяца в течение трех месяцев Эстрадиол пластырь 100 мг в день шесть недель или 100 мг в неделю 12 недель КОК с 20–30 мкг ЭЭ, эстрадиола валератом, 17-бета-эстрадиолом в течение 1–3 месяцев
Тамоксифен (селективный модулятор эстрогеновых рецепторов)	10 мг два раза в день семь дней каждый месяц в течение трех месяцев
Мифепристон (селективный модулятор прогестероновых рецепторов)	25 мг два раза в день один день* 50 мг один раз в день каждые 14 дней* 100 мг один раз в день два дня* 50 мг через день или 25 мг в день в течение двух месяцев перед установкой ВМС с ЛНГ
<i>Прогестины</i>	
Норэтистерона ацетат Диеногест	2 мг в день до трех месяцев 2 мг в день до трех месяцев
<i>НПВС</i>	
Целекоксиб Ибупрофен Мефенаминовая кислота Напроксен	200 мг в день пять дней 400–800 мг 2–3 раза в день 5–10 дней 500 мг 2–3 раза в день пять дней 500 мг два раза в день пять дней 500 мг два раза в день пять дней каждые четыре недели в течение 12 недель с первого дня установки ВМС с ЛНГ
<i>Антифибринолитические средства</i>	
Транексамовая кислота	500–1000 мг три раза в день пять дней
<i>Ингибиторы матриксных металлопротеиназ</i>	
Доксициклин	100 мг два раза в день 5–10–14 дней
<i>Комбинированные методы</i>	
Мифепристон 50 мг в первый день, КОК со второго по пятый день Мифепристон 50 мг в первый день, доксициклин 100 мг два раза в день со второго по пятый день Доксициклин 100 мг два раза в день + КОК пять дней Ибупрофен 800 мг два раза в день + КОК пять дней	

* Снижается контрацептивная надежность метода.

Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование показало, что все женщины с длительными или частыми/обильными кровотечениями после установки подкожного имплантата с ЭНГ отмечают улучшение профиля кровотечений (75% из них – значительное) через четыре недели приема КОК, что достоверно ($p = 0,03$) превышает эффект от приема плацебо [30]. Тем не менее эстрогены не во всех случаях эффективны. Например, трансдермальный прием эстрадиола не предотвращает нерегулярные кровотечения на фоне инъекций ДМПА [31]. Ряд экспертов рекомендуют дифференцированно подходить к выбору прогестинового компонента в составе КОК и отдавать предпочтение отличному от ДЗГ/ЭНГ

прогестинам [32]. Аналогичных рекомендаций советуют придерживаться при дополнительном назначении прогестинов для улучшения контроля цикла. Целесообразно выбирать норэтистерона ацетат или диеногест, зарегистрированные в нашей стране. При замене ПОК с ДЗГ на ПОК с ДРН в режиме 24/4 характер кровотечений становится более предсказуемым, ежемесячным [8]. Возможно, с переходом на использование контрацептива в виде подкожного имплантата или ВМС удовлетворенность циклом возрастет. Сходный эффект с эстрогенами продемонстрировал прием селективного модулятора эстрогеновых рецепторов тамоксифена [33]. У женщин с частыми

или длительными кровотечениями на фоне имплантационной контрацепции, принимавших тамоксифен в течение недели каждого месяца на протяжении трех месяцев, наблюдалось увеличение общего числа последовательных дней аменореи после одного курса лечения, а также общего числа дней аменореи и меньшее количество дней кровотечений за 90-дневный контрольный период. В то же время у ряда женщин прием как эстрогенов, так и тамоксифена не улучшал профиль кровотечений [34]. Это подтверждает многофакторность происхождения маточных кровотечений под воздействием прогестиновой контрацепции. В частности, важное место отводится воспалительной реакции, коагуляционным факторам и компонентам ангиогенеза. Поэтому универсального метода улучшения контроля цикла не существует.

Кроме того, тамоксифен подобно эстрогенам не предотвращает в долгосрочной перспективе повторных прорывных кровотечений, и после его отмены незапланированные эпизоды возобновляются, хотя период до их возникновения может быть несколько длиннее, чем после трехмесячного приема КОК. Таким образом, можно согласиться с выводами А.В. Edelman и соавт. [33], что тамоксифен и эстрогены часто обеспечивают лечение, но не излечение от нерегулярных кровотечений.

Селективный модулятор прогестероновых рецепторов мифепристон также эффективен в уменьшении интенсивности маточного кровотечения в результате его активирующего влияния на экспрессию эстрогеновых рецепторов в эндометрии [35, 36]. Наилучший результат достигается при профилактическом приеме с первых дней использования ДМПА и подкожного имплантата [35–37]. Так, через шесть месяцев приема 100 мг мифепристона один раз в месяц после установки имплантата с ЛНГ количество дней кровотечения/кровомазания снижается на 35% [35]. При использовании ДМПА среднее количество дней кровотечений в течение 90-дневного интервала достоверно меньше ($p < 0,05$), чем на фоне приема плацебо (15 и 36 соответственно) [36]. В то же время следует учитывать антагонистическое действие мифепристона с прогестином и снижение контрацептивной надежности метода [38].

Для лечения нерегулярных кровотечений широко применяются короткие курсы НПВС – ибупрофена, мефенаминовой кислоты, целекоксиба, напроксена. Они подавляют синтез простагландинов и других факторов свертывания крови путем блокирования фермента циклооксигеназы, что приводит к повышению коагуляционного потенциала крови в сосудах эндометрия. Кроме того, подавляя синтез простагландинов, они уменьшают воспалительную реакцию в эндометрии, которая также участвует в патогенезе нерегулярных кровотечений. Однако эффективность НПВС при прогестиновой контрацепции переменна – от 50 до 70% [39–41] и значительно уступает таковой КОК. В сравнительном исследовании S.N. Urawi и соавт. [42] мефенаминовая кислота купировала кровотечение в течение семи дней

у 35,7% женщин с подкожным имплантатом с ЭНГ, тогда как КОК с 20 мкг ЭЭ – у 76% ($p < 0,05$). При этом медиана дней кровотечений в течение 90-дневного интервала составила $10,57 \pm 4,14$ и $7,29 \pm 3,16$ соответственно ($p < 0,05$).

Другим патогенетическим способом купирования эпизодов кровотечений является *ингибирование матриксных металлопротеиназ* (ММП), активность которых в эндометрии возрастает под воздействием прогестиновых контрацептивов, что повышает ломкость сосудистой стенки [43]. Угнетение активности ММП демонстрирует *доксциклин* из группы тетрациклинов, который наряду с антибактериальным обладает противовоспалительным эффектом и уменьшает протеолитическое влияние на эндометрий. Несмотря на то что при использовании доксицилина у женщин с подкожным имплантатом и после инъекций ДМПА получены противоречивые результаты [44, 45], данный метод может быть рекомендован, в частности, женщинам с острым, субклиническим или хроническим эндометритом.

Еще большее ингибирование активности ММП показал другой тетрациклиновый антибиотик миноциклин, который назначали большим для ограничения повреждения тканей при геморрагическом инсульте [46]. Возможно, его применение также будет эффективным средством защиты эндометрия от прогестинового влияния.

Антифибринолитик транексамовая кислота, широко используемая для уменьшения кровопотери у женщин с обильными менструациями, эффективна в улучшении контроля цикла при приеме прогестиновых контрацептивов. Почти 70% женщин, использующих инъекции ДМПА, после остановки кровотечения с помощью пятидневного приема транексамовой кислоты отмечают отсутствие кровотечений еще в течение следующего месяца наблюдения [47]. Между тем у пользователей прогестиновых имплантатов после купирования эпизода кровотечения нерегулярный профиль кровотечений сохраняется [48].

Кровоостанавливающее действие оказывают также комбинации перечисленных методов. Они влияют на различные патогенетические звенья маточных кровотечений при воздействии прогестиновой контрацепции [14, 26, 45].

Методы купирования нерегулярных частых обильных или длительных кровотечений при использовании внутриматочной системы с левоноргестрелом. Как известно, контрацептивное действие ВМС с ЛНГ реализуется за счет создания неблагоприятной внутриматочной среды, нарушающей способность сперматозоидов к оплодотворению. При этом происходят выраженные атрофические изменения эндометрия, но сохраняется секреторная активность яичников [17]. Именно этим объясняется отсутствие значимого влияния на профиль кровотечений при использовании ВМС с ЛНГ при дополнительном



назначении эстрогенов [49]. Хотя в одном из исследований пероральный прием 2 мг эстрадиола в сутки в течение шести недель уменьшал количество дней кровотечения у женщин, установивших ВМС с ЛНГ свыше шести месяцев назад [50]. Но не ясно, что имело место – естественная динамика профиля кровотечений, связанная с увеличением длительности использования внутриматочного контрацептива, или эффект от интервенции. Малоэффективны и другие методы купирования непредсказуемых кровотечений – транексамовая кислота, тамоксифен, мифепристон, НПВС. В ряде работ после временного перерыва количества дней с кровотечением/кровомазанием за наблюдаемый период возвращалось к исходному [49, 51–53].

Проводились исследования эффективности профилактического назначения вышеперечисленных методов с первых дней введения ВМС с ЛНГ. Но прием тамоксифена 100 мг два раза в день в течение семи дней через три недели после установки ВМС с ЛНГ не показал статистически значимого уменьшения дней кровотечений/кровомазаний в последующий 90-дневный период наблюдения по сравнению с плацебо [54]. Неэффективным оказался и прием мифепристона со дня введения ВМС. Хотя при профилактическом назначении мифепристона 50 мг через день или 25 мг в день в течение двух месяцев до введения контрацептива наблюдалось значительное снижение частоты кровяных выделений (-17,8%; $p < 0,001$) [38]. Систематический обзор восьми рандомизированных клинических исследований с участием 677 женщин [52], включавший все возможные методы, применяемые при нерегулярных частых обильных или длительных кровотечениях на фоне прогестиновой контрацепции (эстрогены, транексамовая кислота, тамоксифен, мифепристон, НПВС, доксициклин), показал, что только профилактический прием НПВС

(напроксен) с первого дня после установки ВМС с ЛНГ по пять дней каждые четыре недели в течение 12 недель достоверно (с высоким уровнем доказательности) улучшает профиль кровотечений.

Заключение

Прогестиновые методы контрацепции становятся все более популярными в мире, что обусловлено их большей безопасностью по сравнению с эстрогенсодержащими средствами, а также удобством применения пролонгированных релизинг-систем. Основная проблема более широкого распространения связана с непредсказуемостью характера кровотечений при их использовании. Несмотря на то что нерегулярные кровотечения не несут в себе риска, а происходящие в эндометрии изменения ассоциируются с защитой от развития гиперпластических заболеваний, нередко комплаентность снижается и пациентки отказываются от дальнейшего использования метода.

На сегодняшний день не существует универсального метода купирования нерегулярных кровотечений при приеме прогестиновой контрацепции. Ни один из методов значимо не влияет на характер кровотечений в долгосрочной перспективе, что обусловлено многофакторностью изменений в эндометрии.

Исследования в данном направлении, а также поиск новых патогенетически обоснованных методов лечения и профилактики непредсказуемых кровотечений должны быть продолжены. ❖

Конфликт интересов. Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов и гарантирует оригинальность статьи.

Финансирование. Автор сообщает об отсутствии финансирования при разработке и проведении исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также подготовке, рассмотрении и утверждению рукописи.

Литература

1. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva: WHO, 2015 // www.who.int/reproductive-health/publications/mec/index.htm.
2. Creinin M.D., Vieira C.S., Westhoff C.L., Mansour D.J.A. Recommendations for standardization of bleeding data analyses in contraceptive studies. *Contraception*. 2022; 112: 14–22.
3. Critchley H.O., Maybin J.A., Armstrong G.M., Williams R.W. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. *Physiol. Rev.* 2020; 100 (3): 1149–1179.
4. ESHRE Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum. Reprod.* 2001; 16 (7): 1527–1535.
5. Speroff L., Darney P.D. Oral contraception. In: *A clinical guide for contraception*. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
6. WHO/SRH and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs (CCP), Knowledge SUCCESS. Family planning: a global handbook for providers (2022 update). Baltimore and Geneva: CCP and WHO, 2022.
7. Korver T., Dieben T., Vree M., et al. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 mcg/day or levonorgestrel 30 mcg/day. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 1998; 3: 169–178.
8. Palacios S., Colli E., Regidor P.A. Correction to: a multicenter, double-blind, randomized trial on the bleeding profile of a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020; 301 (6): 1593.

9. Kohn J.E., Simons H.R., Della Badia L., et al. Increased 1-year continuation of DMPA among women randomized to self-administration: results from a randomized controlled trial at Planned Parenthood. *Contraception*. 2018; 97 (3): 198–204.
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Импланон НКСТ // grls.rosminzdrav.ru/
11. Ali M., Akin A., Bahamondes L., et al. Extended use up to 5 years of the etonogestrel-releasing subdermal contraceptive implant: comparison to levonorgestrel-releasing subdermal implant. *Hum. Reprod.* 2016; 31 (11): 2491–2498.
12. Blumenthal P.D., Gemzell-Danielsson K., Marintcheva-Petrova M. Tolerability and clinical safety of Implanon. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2008; 13 (suppl 1): 29–36.
13. Lazowitz A., Aquilante C.L., Oreschak K., et al. Influence of genetic variants on steady-state etonogestrel concentrations among contraceptive implant users. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133 (4): 783–794.
14. Пустогина О.А., Капустина И.В., Дубинин А.В. Нерегулярные маточные кровотечения при чисто гестагенной пролонгированной контрацепции. *Российский медицинский журнал. Женская консультация.* 2014; 19: 1397–1401.
15. Mansour D., Bahamondes L., Critchley H., et al. The management of unacceptable bleeding patterns in etonogestrel-releasing contraceptive implant users. *Contraception*. 2011; 83 (3): 202–210.
16. Mansour D., Fraser I.S., Edelman A., et al. Can initial vaginal bleeding patterns in etonogestrel implant users predict subsequent bleeding in the first 2 years of use? *Contraception*. 2019; 100 (4): 264–268.
17. Di Carlo C., Guida M., De Rosa N., et al. Bleeding profile in users of an etonogestrel sub-dermal implant: effects of anthropometric variables. An observational uncontrolled preliminary study in Italian population. *Gynecol. Endocrinol.* 2015; 31 (6): 491–494.
18. Bastianelli C., Farris M., Bruni V., et al. Effects of progestin-only contraceptives on the endometrium. *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* 2020; 13 (10): 1103–1123.
19. Sergison J.E., Maldonado L.Y., Gao X., Hubacher D. Levonorgestrel intrauterine system associated amenorrhea: a systematic review and metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 220 (5): 440–448.e8.
20. Ti A.J., Roe A.H., Whitehouse K.C., et al. Effectiveness and safety of extending intrauterine device duration: a systematic review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 223 (1): 24–35.e3.
21. Rowe P., Farley T., Peregoudov A., et al. Safety and efficacy in parous women of a 52-mg levonorgestrel-medicated intrauterine device: a 7-year randomized comparative study with the TCu380A. *Contraception*. 2016; 93 (6): 498–506.
22. Kyleena. Manufacturer package insert // labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Kyleena_PI.pdf.
23. Apter D., Gemzell-Danielsson K., Hauck B., et al. Pharmacokinetics of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine systems and effects on ovulation rate and cervical function: pooled analyses of phase II and III studies. *Fertil. Steril.* 2014; 101 (6): e21656–e21662.
24. Reinecke I., Hofmann B., Mesic E., et al. An integrated population pharmacokinetic analysis to characterize levonorgestrel pharmacokinetics after different administration routes. *J. Clin. Pharmacol.* 2018; 58 (12): 1639–1654.
25. Faculty of sexual and reproductive health and clinical guidance. progestogen-only pills. London: Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare, 2016 // www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/cec-ceu-guidance-pop-mar-2015.
26. Abdel-Aleem H., d'Arcagues C., Vogelsong K.M., et al. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 10: CD003449.
27. Zigler R.E., McNicholas C. Unscheduled vaginal bleeding with progestin-only contraceptive use. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 216 (5): 443–450.
28. Wouk N., Helton M. Abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Am. Fam. Physician.* 2019; 99 (7): 435–443.
29. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S.; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018; 143 (3): 393–408.
30. Hou M.Y., McNicholas C., Creinin M.D. Combined oral contraceptive treatment for bleeding complaints with the etonogestrel contraceptive implant: a randomised controlled trial. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2016; 21 (5): 361–366.
31. Goldberg A.B., Cardenas L.H., Hubbard A.E., Darney P.D. Post-abortion depot medroxyprogesterone acetate continuation rates: a randomized trial of cyclic estradiol. *Contraception*. 2002; 66 (4): 215–220.
32. Grandi G. Oral presentation 'Management of irregular bleeding on different progestin-only contraceptives', ESC, 2022.
33. Edelman A.B., Kaneshiro B., Simmons K.B., et al. Treatment of unfavorable bleeding patterns in contraceptive implant users: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2020; 136 (2): 323–332.
34. Grow D.R., Reece M.T. The role of selective oestrogen receptor modulators in the treatment of endometrial bleeding in women using long-acting progestin contraception. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2000; 15 Suppl 3: 30–38.
35. Massie M.R., Pavez M., Fuenteabla B., et al. Effect of intermittent treatment with mifepristone on bleeding patterns in Norplant implant users. *Contraception*. 2004; 70 (1): 47–54.
36. Jain J.K., Nicosia A.F., Nucatola D.L., et al. Mifepristone for the prevention of breakthrough bleeding in new starters of depo-medroxyprogesterone acetate. *Steroids.* 2003; 68 (10–13): 1115–1119.
37. Simmons K., Edelman A., Fu R., Jensen J. Tamoxifen for the treatment of breakthrough bleeding with the etonogestrel implant: a randomized controlled trial. *Contraception*. 2017; 95 (2): 198–204.

38. Papaikononou K., Kopp Kallner H., Söderdahl F., Gemzell-Danielsson K. Mifepristone treatment prior to insertion of a levonorgestrel releasing intrauterine system for improved bleeding control – a randomized controlled trial. *Hum. Reprod.* 2018; 33 (11): 2002–2009.
39. Buasang K., Taneepanichskul S. Efficacy of celecoxib on controlling irregular uterine bleeding secondary to Jadelle use. *J. Med. Assoc. Thai.* 2009; 92 (3): 301–307.
40. Phaliwong P., Taneepanichskul S. The effect of Mefenamic acid on controlling irregular uterine bleeding second to Implanon use. *J. Med. Assoc. Thai.* 2004; 87 (Suppl 3): 64–68.
41. Madden T., Proehl S., Allsworth J.E., et al. Naproxen or estradiol for bleeding and spotting with the levonorgestrel intrauterine system: a randomized controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206 (2): 129:e1–8.
42. Upawi S.N., Ahmad M.F., Abu M.A., Ahmad S. Management of bleeding irregularities among etonogestrel implant users: is combined oral contraceptives pills or nonsteroidal anti-inflammatory drugs the better option? *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2020; 46 (3): 479–484.
43. Vincent A.J., Salamonsen L.A. The role of matrix metalloproteinases and leukocytes in abnormal uterine bleeding associated with progestin-only contraceptives. *Hum. Reprod.* 2000; 15 Suppl 3: 135–143.
44. Abdel-Aleem H., Shaaban O.M., Abdel-Aleem M.A., Fetih G.N. Doxycycline in the treatment of bleeding with DMPA: a double-blinded RCT. *Contraception.* 2012; 86 (3): 224–230.
45. Weisberg E., Hickey M., Palmer D., et al. A randomized controlled trial of treatment options for troublesome uterine bleeding in Implanon users. *Hum. Reprod.* 2009; 24 (8): 1582–1861.
46. Liu Y., Li Z., Khan S., et al. Neuroprotection of minocycline by inhibition of extracellular matrix metalloproteinase inducer expression following intracerebral hemorrhage in mice. *Neurosci. Lett.* 2021; 764: 136297.
47. Senthong A., Taneepanichskul S. The effect of Tranexamic acid for treatment irregular uterine bleeding secondary to DMPA use. *J. Med. Assoc. Thai.* 2009; 92 (4): 461–465.
48. Phupong V., Sophnsritsuk A., Taneepanichskul S. The effect of tranexamic acid for treatment of irregular uterine bleeding secondary to Norplant use. *Contraception.* 2006; 73 (3): 253–256.
49. Archer D.F., Philput C.B., Levine A.S., et al. Effects of ethinyl estradiol and ibuprofen compared to placebo on endometrial bleeding, cervical mucus and the postcoital test in levonorgestrel subcutaneous implant users. *Contraception.* 2008; 78 (2): 106–112.
50. Oderkerk T.J., van der Heijden P.A.H.H., Tibosch R.M.G., et al. Treatment of irregular bleeding with oestradiol during long-term levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) use. *Front. Women's Health.* 2019; 4: 1–3.
51. Sordal T., Inki P., Draeby J., et al. Management of initial bleeding or spotting after levonorgestrel-releasing intrauterine system placement: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2013; 121 (5): 934–941.
52. van der Heijden P.A.H.H., Tibosch R.M.G., Geomini P.M.A.J., et al. What is the best drug treatment for premenopausal women with bleeding irregularities using the levonorgestrel-releasing intrauterine system? A systematic review. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2020; 25 (6): 484–491.
53. Christelle K., Norhayati M.N., Jaafar S.H. Interventions to prevent or treat heavy menstrual bleeding or pain associated with intrauterine-device use. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022; 8 (8): CD006034.
54. Cohen M.A., Simmons K.B., Edelman A.B., Jensen J.T. Tamoxifen for the prevention of unscheduled bleeding in new users of the levonorgestrel 52-mg intrauterine system: a randomized controlled trial. *Contraception.* 2019; 100 (5): 391–396.

Bleeding When Using Progestin Contraception

O.A. Pustotina, PhD, Prof.

F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education

Contact person: Olga A. Pustotina, pustotina@gmail.com

Progestin methods of contraception are becoming more and more popular in the world, due to their greater safety compared to estrogen-containing drugs, as well as the convenience of using prolonged releasing systems. The main problem of wider distribution is the unpredictability of the nature of bleeding when using such methods. Despite the fact that irregular bleeding does not carry a risk, and the changes in the endometrium have a protective effect against the background of the development of hyperplastic diseases, compliance decreases and in some cases patients refuse to continue using the method. The article presents updated methods for assessing unpredictable bleeding when using progestin contraception, the pathogenesis and profile of bleeding with different methods, rules for counseling women, as well as possible methods for stopping and preventing irregular bleeding, taking into account differences in the mechanism of action on the endometrium between progestin methods of contraception.

Keywords: *progestin contraception, irregular bleeding, etonogestrel implant, progestin oral contraceptives, intrauterine system with levonorgestrel*

¹ Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

² Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Первичная аменорея: этиология, методы диагностики и лечение

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН¹, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,2}, Л.Г. Пивазян³, Д.С. Аветисян⁴, А.А. Лаевская⁴, С.К. Мурватова⁴

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

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Первичная аменорея: этиология, методы диагностики и лечение. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (44): 50–57.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-44-50-57

Первичная аменорея – актуальная проблема детской гинекологии, связанная с отсутствием менархе при развитых вторичных половых признаках до 15 лет включительно или через три года после телархе либо отсутствием развития вторичных половых признаков и менструаций к 13-летнему возрасту. Отсутствие менструации у девочек-подростков может быть обусловлено дисгенезией гонад из-за генетических нарушений. Наиболее распространенные из них синдромы Свайера и Шерешевского – Тернера. Другой причиной первичной аменореи является агенезия выводного тракта половых желез при синдроме Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера. Кроме того, первичная аменорея может быть вызвана функциональными нарушениями гипоталамо-гипофизарно-овариальной оси. Нозологии, приводящие к отсутствию менархе, требуют ранней диагностики для назначения своевременного лечения, а следовательно, предотвращения репродуктивной дисфункции во взрослом возрасте. Несмотря на низкую распространенность перечисленных синдромов, специалисты в области гинекологии должны быть осведомлены о возможных причинах первичной аменореи, чтобы своевременно оказать рациональную помощь пациенткам.

Ключевые слова: аменорея, детская гинекология, дисгенезия гонад

Введение

В настоящее время одной из актуальных проблем, с которыми сталкиваются врачи в детской и подростковой гинекологии, является аменорея – отсутствие или аномальное прекращение менструаций [1]. Аменорея негативно влияет на качество жизни подростков и нарушает нормальное половое развитие. Среди всех нарушений менструального цикла у девочек-подростков на долю аменореи приходится 3,3–11% [2].

Аменорею классифицируют на патологическую, когда нарушения менструального цикла обусловлены генетически, и физиологическую, когда нарушения возникают до наступления менархе, во время беременности и лактации, а также в постменопаузе [3]. По времени наступления аменорея подразделяется на первичную и вторичную. При первичной наблюдается отсутствие наступления менструаций при

развитых вторичных половых признаках до 15 лет включительно или через три года после телархе либо отсутствие развития вторичных половых признаков и менструаций к 13-летнему возрасту [4].

При вторичной аменорее менструации отсутствуют в течение шести месяцев при ранее нерегулярном менструальном цикле либо в течение трех месяцев при ранее регулярном менструальном цикле. Следует отметить, что первичная аменорея встречается реже вторичной.

Причины, вызывающие первичную аменорею, подразделяют на три группы:

- 1) пороки развития женских половых органов;
 - 2) аномалии яичников;
 - 3) заболевания гипоталамо-гипофизарной системы.
- Первая группа составляет 20% всех причин первичной аменореи, вторая – наиболее распространенная – 50% и третья – 25% [5]. На оставшиеся 5% при-



ходятся другие эндокринные и экстрагенитальные заболевания, побочные действия различных лекарственных препаратов и неблагоприятные факторы внешней среды [3]. К заболеваниям, развивающимся на уровне поражения гипоталамуса и вызывающим первичную аменорею, относят синдром Каллмана, характеризующийся первичным гипогонадотропным гипогонадизмом, отсутствием развития вторичных половых признаков, аменореей в сочетании с anosmией. Помимо данного синдрома отсутствие менструации может быть вызвано опухолями гипоталамической области или инфекционными поражениями гипоталамуса вследствие туберкулеза, сифилиса, энцефалита или менингита [1].

Еще одна причина, приводящая к нарушению менструального цикла, – избыточная секреция пролактина на фоне поражения передней доли гипофиза. Гиперпролактинемия может развиваться у пациенток с пролактиномой, гипотиреозом либо на фоне применения дофаминергических препаратов [5].

Что касается аномалий яичников, выделяют различные дисгенезии гонад, такие как синдром Шерешевского – Тернера и Свайера. Кроме того, первичная яичниковая аменорея связана с редким дефектом ферментных систем – 17-альфа-гидроксилазы, 17,20-лиазы, ароматазы, в результате чего нарушается стероидогенез, синтез андрогенов или их ароматизация в эстрогены [1].

К порокам развития женской половой системы относят синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера, синдром полной нечувствительности к андрогенам и поперечную вагинальную перегородку.

Диагностика первичной аменореи включает в себя тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные и инструментальные исследования. Прежде всего необходимо провести базовый биохимический анализ. В него входят анализ на хорионический гонадотропин человека, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол, тестостерон и пролактин. Результаты такого анализа позволяют дифференцировать аменорею гипоталамо-гипофизарного происхождения от аменореи яичникового происхождения [6]. Помимо этого определяют стадии развития молочных желез, оволосения лобка и подмышечных впадин. Для оценки состояния матки и яичников применяют трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ), при необходимости – компьютерную и магнитно-резонансную томографию (МРТ), диагностическую лапароскопию. Необходимо проанализировать семейный анамнез на предмет генетических заболеваний [7].

Таким образом, выявление этиологии аменореи – важное звено в выборе тактики лечения пациенток, способствующего нормальному половому развитию [8].

Аномалии половых желез

Как уже отмечалось, 50% всех причин первичной аменореи у девочек-подростков составляют аномалии половых желез. Наиболее известными патологи-

ями являются синдромы Свайера и Шерешевского – Тернера.

При синдроме Свайера наблюдается дисгенезия гонад из-за отсутствия дифференцировки яичек у фенотипической женщины с кариотипом 46,XY. Частота встречаемости синдрома составляет 1: 100 000 [9]. При данной патологии в женском организме не вырабатываются антимюллеров гормон и андрогены. При этом матка и фаллопиевы трубы сформированы нормально, но гонады не функционируют. Отмечаются также неразвитые скопления ткани – стрек-гонады [9]. Характерными признаками синдрома Свайера являются первичная аменорея, отсутствие развития молочных желез, скудное оволосение в области лобка и подмышек, мужской тип телосложения, высокий рост [1]. Диагностика данного заболевания заключается в генетическом тестировании и позволяет определить тактику лечения. С учетом многочисленных исследований и клинических случаев лечение синдрома Свайера может включать в себя гонадэктомию за счет высокого риска злокачественной трансформации (20–20%), а также заместительную гормональную терапию (ЗГТ) для стимуляции полового созревания [5].

В настоящее время описано несколько клинических случаев пациенток с первичной аменореей на фоне синдрома Свайера. В результате поиска в электронной базе PubMed по ключевым словам gonadal dysgenesis, Swyer syndrome, primary amenorrhea было найдено 39 работ. Для качественного синтеза подошли две публикации. В работе P.K. Priya и соавт. описан клинический случай 14-летней девушки, которая обратилась к специалисту с жалобами на первичную аменорею и неразвитые молочные железы. В ходе обследования было обнаружено отсутствие волос в подмышечных впадинах и на лобке. При проведении генетического теста установлен кариотип 46,XY, что характерно для синдрома Свайера. Уровень ФСГ в сыворотке крови и уровень сывороточного лютеинизирующего гормона (ЛГ) составили 93,7 и 28,19 мМЕ/мл соответственно. При проведении МРТ выявлена гипоплазия матки с отсутствующими фаллопиевыми трубами и яичниками. Пациентке рекомендовали лапароскопическое обследование, которое показало инфантильную матку, нормальные фаллопиевы трубы и стрек-гонады. Проведены лапароскопическое удаление гонад, ЗГТ конъюгированными эстрогенами в течение трех месяцев, после чего назначались конъюгированные эстрогены вместе с ацетатом медроксипрогестерона циклически. Спустя шесть месяцев после начала ЗГТ у пациентки наступило менархе, начали проявляться вторичные половые признаки [9].

Еще один клинический случай, подтверждающий взаимосвязь между синдромом Свайера и первичной аменореей, описали O. Dural и соавт. 17-летняя пациентка с типичным телархе и адренархе обратилась к специалисту с жалобами на отсутствие менструации. В ходе сбора анамнеза было установлено, что у нее начали расти волосы на груди и лобке

в возрасте 12 и 13 лет соответственно. Во время обследований симптомы гиперандрогении и вирилизации не обнаружены. Трансабдоминальное УЗИ выявило развитую матку и двусторонние гипоэхогенные гонады. Результаты лабораторных исследований показали высокие показатели ФСГ (60 МЕ/мл) и ЛГ (34 МЕ/мл), нормальный уровень эстрадиола (27 пг/мл) и незначительно повышенный уровень тестостерона (0,97 нг/мл). Хромосомный тест определил кариотип 46,XY. Пациентке провели лапароскопическую двустороннюю гонадэктомию из-за высокого риска развития новообразований, а также ЗГТ, содержащую эстрогены и прогестин [10].

Таким образом, при обращении пациенток с жалобами на отсутствие менструации необходимо помнить о редком, но требующем лечения синдроме Свайера, для диагностики которого изучают хромосомный набор, проводят физикальные, лабораторные и инструментальные исследования. Вовремя поставленный диагноз позволяет предотвратить развитие злокачественных образований и способствует нормальному половому созреванию [9].

Как уже отмечалось, к еще одной аномалии яичников, симптомом которой является отсутствие менструации, относят синдром Шерешевского – Тернера – генетическое заболевание, характеризующееся либо полным отсутствием одной хромосомы, либо дефектом в одной из X-хромосом. Согласно клиническим рекомендациям, для синдрома Шерешевского – Тернера характерны первичная, реже вторичная аменорея, слабо выраженные либо неразвитые молочные железы, низкий рост, крыловидные складки кожи в области шеи, высокое готическое небо, бочкообразная грудная клетка, вальгусная девиация суставов [1]. Для данного синдрома характерен кариотип 45,XO либо мозаика 45,X/46,XX или 45,X/46,XY. Следует отметить, что синдром Шерешевского – Тернера может быть диагностирован пренатально по таким признакам, как отек плода, аномальный уровень хорионического гонадотропина, неконъюгированного эстриола и фетального белка. Однако главным диагностическим критерием остается определение кариотипа [11].

В одном из систематических обзоров E. Dabrowski и соавт. акцентировано внимание на необходимости тщательной и своевременной диагностики данного синдрома, а именно на определении типа хромосомного мозаицизма. Авторы, обследовав 2699 пациенток на своевременное телархе и 2890 на своевременное менархе, пришли к выводу, что у девочек с X-моносомией телархе наступает позже, чем у девочек с 45,X/47,XXX. Таким образом, кариотип имеет значение в диагностике синдрома и лечении сопутствующей первичной аменореи [12]. На фоне данной патологии помимо первичной аменореи у пациенток могут наблюдаться задержка роста, нарушения сердечно-сосудистой, почечной, эндокринной систем, увеличение риска развития аутоиммунных заболеваний, ожирения, катаракты глаза [13]. Из-за высокого риска развития перечисленных осложнений пациен-

ткам с данным синдромом проводят УЗИ почек, эхокардиограмму, офтальмологические обследования, определяют уровень гормонов в крови [14]. Как и при синдроме Свайера, наблюдается высокий риск злокачественной трансформации гонад. Назначают ЗГТ, содержащую эстроген и циклический прогестерон. Терапию следует начинать до 13–14 лет, что позволит довести пациентку до степени полового созревания, соответствующей возрасту [5].

Еще одна аномалия яичников, представляющая интерес, связана с дефектом ферментативной системы – 17-альфа-гидроксилазы. Этот фермент кодируется геном CYP17A1 на 10-й хромосоме и участвует в стероидогенезе. Недостаток 17-альфа-гидроксилазы, обусловленный мутацией гена CYP17A1, приводит к дефициту андрогенов и эстрогенов, что в свою очередь нарушает половое созревание [15]. Клинически проявляется первичной аменореей, отсутствием развития вторичных половых признаков, нарушением водно-электролитного баланса из-за увеличения уровня альдостерона и последующей артериальной гипертензии [1]. В качестве диагностики применяют хромосомный и лабораторный тесты, позволяющие выявить значительное повышение 11-дезоксикортикостерона и кортикостерона сыворотки [16]. Более того, возможна пренатальная диагностика дефицита 17-альфа-гидроксилазы за счет определения содержания стероидов надпочечников в амниотической жидкости.

В одном из исследований A. Beştaş и соавт. принимали участие 13 пациенток (средний возраст – 12,9–16,6 года), которые жаловались на отсутствие менструации. Были выполнены антропометрические измерения, лабораторные и хромосомные анализы. У десяти пациенток наблюдались задержка полового созревания и первичная аменорея, у одной – задержка полового созревания и гипертензия, у двух – гипертензия и/или гипокалиемия. Гипертензия и гипокалиемия были выявлены у девяти и семи пациенток соответственно. Таким образом, показано, что первичная аменорея является одним из симптомов дефицита 17-альфа-гидроксилазы [17].

Обструкционные аномалии

Как упоминалось выше, около 20% первичной аменореи возникает на фоне различных обструкционных аномалий. К данным патологиям относят синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера, синдром полной нечувствительности к андрогенам и поперечную влагалищную перегородку. Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера, или мюллерова агенезия, – врожденное заболевание, характеризующееся аплазией влагалища с сопутствующей аплазией матки и/или шейки матки и в 1/3 случаев ассоциированное с пороками развития мочевыводящих путей (эктопическая почка, удвоение почки, агенезия и др.). У 40% больных наблюдаются удвоение мочевыводящих путей, у 12% – аномалии скелета, у 15% – односторонняя агенезия почки [3]. Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера диагностируется



у одной из 4500–5000 новорожденных. Этиология синдрома неизвестна [18]. Как правило, юные пациентки обращаются к специалисту с такими жалобами, как отсутствие менструации и боль внизу живота вследствие нарушенного оттока крови из матки [3]. При физикальном обследовании патологию могут не выявить, поэтому необходима более тщательная диагностика заболевания. Чтобы подтвердить данную аномалию, проводят МРТ органов малого таза и/или лапароскопическое исследование [19].

Так, В.Т. Nguyen и соавт. описали случай 17-летней пациентки с жалобами на боль внизу живота и отсутствие менструации, однако развитие вторичных половых признаков соответствовало возрасту. При проведении МРТ органов малого таза были выявлены аплазия влагалища и отсутствие шейки матки. Более того, в ходе лапароскопического исследования обнаружилось двустороннее отсутствие рога матки и фаллопиевых труб вдоль боковых стенок малого рога. Таким образом, данный клинический случай подтверждает взаимосвязь между мюллеровой агенезией и первичной аменореей [20].

Еще один клинический случай был описан L.J. Arce-Segura и соавт. 16-летняя пациентка обратилась за первичной медицинской помощью по поводу отсутствия менструации. В анамнезе пациентки имела место диффузная астроцитомы (второй степени) левой лобной области. При физикальном обследовании отмечались нормально развитые вторичные половые признаки с нормально развитыми гениталиями. Результаты лабораторных исследований показали нормальный уровень гормонов в крови. Проведенное трансабдоминальное УЗИ брюшной полости оказалось неинформативным. Исследования не выявили пороков развития органов малого таза. Пациентке назначали препараты, содержащие этинилэстрадиол и дроспиренон. Спустя шесть месяцев лечения у пациентки менструации отсутствовали, в связи с чем было проведено повторное УЗИ, а также МРТ органов малого таза для большей информативности. Обследования позволили оценить состояние яичников, однако матку и влагалище визуализировать не удалось, что дало повод врачам предположить наличие у пациентки синдрома Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера. Врачи, основываясь на результатах генетических тестов, подтвердили данный синдром у пациентки. Была выполнена лапароскопическая операция по Веккетти, направленная на создание влагалища. Первичная аменорея была устранена. Таким образом, подчеркивается необходимость проведения тщательной диагностики пациенток с первичной аменореей и ее лечения для улучшения качества жизни [21].

Помимо аномалий матки к порокам развития органов малого таза также относят аномалии влагалища, а именно поперечную перегородку влагалища. Перегородка влагалища встречается достаточно редко, но часто сопровождается другими патологиями и требует лечения [22]. Развивается влагалищная перегородка в эмбриогенезе при неполном сра-

щении нижних отделов двух мюллеровых протоков. Клиническая картина характеризуется первичной аменореей и болью внизу живота. Диагностика влагалищной перегородки заключается в проведении тщательного гинекологического обследования, трансабдоминального УЗИ и при необходимости МРТ органов малого таза [23].

Существует три способа лечения перегородки влагалища:

- 1) лапаротомная абдоминоперинеальная вагинопластика;
- 2) простая резекция влагалища;
- 3) лапароскопическая резекция влагалища [24].

P. Dogra и соавт. описали клинический случай 16-летней пациентки, которая поступила в медицинское учреждение с жалобами на циклические и спастические боли внизу живота на протяжении двух-трех дней и отсутствие менструации. Врачи провели тщательное гинекологическое обследование и направили пациентку на трансабдоминальное УЗИ, в ходе которого был выявлен гематокольпос. МРТ показала наличие толстой поперечной перегородки в верхней трети влагалища. В результате была выполнена вагинальная резекция перегородки. Однако спустя два с половиной месяца после операции пациентка вновь обратилась к специалисту с прежними жалобами. Повторная МРТ органов малого таза выявила наличие перегородки толщиной 3–4 см в верхней трети влагалища со стенозированным (фиброз в проходе) влагалищем. На основании данных инструментальных исследований у пациентки были диагностированы ретенция перегородки и фиброзирование влагалища. Хирурги решили провести абдоминопромежностный подход для удаления перегородки с помощью лапароскопической гистерэктомии и создания нового влагалища. Стенозированное влагалище было воссоздано вагинально [24].

Таким образом, врожденная патология влагалища может стать причиной первичной аменореи. Устранить причину способны быстрая и точная диагностика, своевременное лечение.

Дисфункция аденогипофиза

Дисфункция гипоталамо-гипофизарной оси, регулирующей циклическую работу женской репродуктивной системы, также может быть связана с возникновением первичной аменореи. В частности, дефицит тропных гормонов аденогипофиза в раннем возрасте приводит к развитию гипогонадотропного гипогонадизма – недостаточности гонад вследствие гипопитуитаризма. Согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков, гипопитуитаризм – эндокринное заболевание, обусловленное полным или частичным снижением секреции одного или более гормонов аденогипофиза. Врожденная тяжелая дисфункция железы в большинстве случаев связана с развитием синдрома прерывания ножки гипофиза (СПНГ), характеризующегося отсутствующим или прерывистым стеблем гипофиза, гипоплазией или

аплазией аденогипофиза и эктопическим нейрогипофизом [25, 26]. Лишь в 5% случаев СПНГ обусловлен генетическими причинами, точный механизм развития синдрома неизвестен [27]. СПНГ способен манифестировать и в позднем возрасте, вследствие чего этот синдром необходимо включать в диагностический поиск у пациенток с низким ростом, задержкой полового развития и первичной аменореей [28, 29]. Причиной дефицита тропных гормонов гипофиза и, как следствие, первичной аменореи может стать синдром пустого турецкого седла (СПТС), развивающийся вследствие инвагинации мягкой мозговой оболочки и субарахноидального пространства в место расположения гипофиза [30]. СПТС часто становится случайной находкой при исследовании головного мозга, в ряде случаев приводит к нейроэндокринным нарушениям [31]. Дисфункция гипофиза также может быть обусловлена мутациями генов гормонов и транскрипционных факторов гипофиза. Так, мутация в гене, кодирующем бета-субъединицу ФСГ, ассоциируется с изолированным дефицитом ФСГ, что клинически манифестирует в виде первичной аменореи, нарушения полового развития и бесплодия [32]. Кроме того, мутации гена *CHD7* могут приводить к сочетанному дефициту гормонов гипофиза, гипогонадизму и нарушению репродуктивной функции [33].

Ввиду ключевой роли гипофиза в процессах роста, метаболизма и репродукции ранняя диагностика критически важна для предотвращения катастрофических и часто предотвратимых последствий. Тем не менее у детей с врожденным гипопитуитаризмом симптомы часто неспецифичны и, как правило, совпадают с симптомами других заболеваний, что чрезвычайно усложняет диагностику в неонатальном периоде [34]. Основные исследования включают МРТ головного мозга и анализы уровня гормонов гипофиза в динамике [35]. Однако исследование уровня гормона роста в динамике невозможно провести в неонатальном периоде, диагноз гипопитуитаризма устанавливается на основании результатов МРТ и низких концентраций фактора роста [36]. После подтверждения диагноза следует незамедлительно начать ЗГТ.

Причиной нарушения работы репродуктивной системы также может стать избыток пролактина. Основная функция пролактина – лактотропное действие на эпителий молочной железы, а также регуляция работы половых желез путем подавления секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и, как следствие, секреции ФСГ и ЛГ [37]. Норма пролактина в сыворотке крови у детей и подростков составляет от 5 до 20 нг/мл [38]. В случае превышения этих значений избыточная концентрация пролактина ингибирует секрецию гонадотропных гормонов, что приводит к нарушению гипоталамо-гипофизарно-овариальной связи и подавлению работы репродуктивной системы. Наиболее частой причиной гиперпролактинемии являются макро- (более 10 мм) и микроаденомы (менее 10 мм) гипофиза – добро-

качественные железистые опухоли, продуцирующие один или несколько гормонов [39]. Помимо гиперпролактинемии в детском возрасте пролактиномы могут сопровождаться дефицитом тиреотропного гормона и гормона роста, что чаще встречается при макроаденомах от 10 до 40 мм [16, 40]. Симптомами гиперпролактинемии могут быть последствия прямого действия гормона, такие как галакторея и гипогонадизм, и структурные повреждения, вызванные растущей опухолью, – головная боль, дефекты поля зрения, офтальмоплегия [41, 42]. Диагностика гиперпролактинемии осуществляется на основании анализа сыворотки крови, взятой через два часа после пробуждения во избежание получения ложноположительных результатов [43]. Скрининг путем оценки уровня пролактина предлагается проводить у детей и девочек-подростков с низким ростом и/или ожирением, поскольку они находятся в группе повышенного риска [44]. Из-за пульсирующей секреции пролактина однократное измерение его концентрации более 20 нг/мл не является надежным для диагностики гиперпролактинемии в детском возрасте. Для подтверждения диагноза необходимо по крайней мере два результата повышенного пролактина в образцах, полученных в разные дни [45]. Лечение гиперпролактинемии заключается в применении препаратов агонистов дофаминовых рецепторов – бромкриптина, каберголина и др. Механизм действия агонистов дофаминовых рецепторов состоит в ингибирующем влиянии дофамина на секрецию пролактина [46].

Первичная аменорея может наблюдаться у пациенток с конституциональной задержкой роста и полового созревания (КЗРПС). КЗРПС – проходящее самопроизвольно состояние, характеризующееся задержкой полового развития и ростом ниже среднего по сравнению с общей популяцией сверстников [47]. Возникновение данного синдрома связывают с полиморфизмом генов и генетической предрасположенностью [48]. КЗРПС – диагноз исключения, при постановке которого необходимо исключить другие патологии, приводящие к задержке полового развития. При диагностическом поиске необходимо тщательно собрать семейный анамнез и оценить эндокринологический статус пациентки на основании анализа сыворотки крови на гормоны гипофиза, щитовидной железы, поджелудочной железы (в том числе на инсулиноподобный фактор роста) и половых желез [49]. При исключении нарушений со стороны эндокринной системы прогноз благоприятный – к 18 годам подростки должны достигнуть соответствующей степени полового развития без медицинского вмешательства [50].

Дисфункция гипоталамуса

Гипоталамус и гипофиз неразрывно связаны анатомически и физиологически: железы находятся в непосредственной анатомической близости у основания черепа и связаны стеблем гипофиза, через который из гипоталамуса в гипофиз поступают стимулирующие или ингибирующие гормоны

и другие сигнальные молекулы [51]. При дефиците ГнРГ снижается секреция ФСГ и ЛГ, что в свою очередь ведет к развитию гипогонадотропного гипогонадизма и у девочек клинически проявляется первичной аменореей. Изолированный дефицит ГнРГ может ассоциироваться с сохраненным обонянием или, наоборот, anosмией [52]. Нормосмический (идиопатический) гипогонадотропный гипогонадизм обусловлен мутациями в гене ГнРГ. Изменение структуры гормона приводит к нарушению его секреции или передачи сигнала в гипофиз [53, 54]. Кроме того, мутации в генах фактора роста фибробластов и киспептина могут быть связаны с развитием нормосмического гипогонадизма [55, 56]. Гипогонадизм, сочетанный с anosмией, является частью симптомокомплекса синдрома Каллмана – X-сцепленного рецессивного или аутосомно-доминантного генетического заболевания, связанного с нарушением дифференцировки или миграции нейронов, которые формируются в эмбриональном периоде в обонятельной слизистой, чтобы впоследствии мигрировать в гипоталамус в качестве ГнРГ-секретирующих нейронов [57, 58]. Различные гены, влияющие на развитие/миграцию нейронов ГнРГ, связаны с синдромом Каллмана, но точный механизм и генетическая основа развития синдрома неизвестны [59]. Диагностика идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма и синдрома Каллмана может быть затруднена, особенно в раннем подростковом возрасте, когда клиническая картина соответствует КЗРПС. Для постановки диагноза необходимы оценка эндокринного статуса пациентки и тестирование обоняния. В большинстве случаев пациенткам требуется пожизненное лечение. Фертильность можно восстановить с помощью пульс-терапии ГнРГ или схем введения гонадотропинов [60].

Функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА) считается распространенной причиной аменореи у девочек-подростков. Она часто наблюдается на фоне стресса, потери веса или чрезмерной физической нагрузки [3]. ФГА – диагноз исключения. Диагностика обычно состоит из тщательного сбора анамнеза и физического обследования, а также эндокринологических и радиологических исследований [61]. ФГА, если она длительная, может оказывать значительное влияние на метаболическое, костное, сердечно-сосудистое, психическое и репродуктивное здоровье. Лечение нередко предполагает мультидисциплинарный подход с акцентом на модификацию образа жизни и набор веса. В зависимости от степени тяжести можно рассмотреть возможность фармакологической терапии с физиологической дозировкой трансдермального эстрогена и циклического прогестерона [62].

Заключение

Первичная аменорея не является опасным для жизни заболеванием, однако в отсутствие лечения способна привести к тяжелым, иногда необратимым последствиям. Причина отсутствия менархе может заключаться как в патологии развития нижних половых путей, матки и яичников, так и в дисфункции гипоталамо-гипофизарной оси, регулирующей работу репродуктивной системы. Вследствие множества причин, которые приводят к первичной аменорее, обследование и лечение пациенток должны быть персонализированными в зависимости от предполагаемой основной причины. Комплексное обследование пациентки, анализ эндокринологического профиля и тщательный сбор анамнеза позволяют установить причину аменореи и назначить своевременное лечение. ❄

Литература

1. Миома матки. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020.
2. Борисенко М.Ю., Уварова Е.В. Современные представления об этиологии и патогенезе вторичной аменореи у девочек-подростков (аналитический обзор). Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016; 4 (69): 27–47.
3. Seppä S., Kuiri-Hänninen T., Holopainen E., Voutilainen R. Management of endocrine disease: diagnosis and management of primary amenorrhea and female delayed puberty. Eur. J. Endocrinol. 2021; 184 (6): R225–R242.
4. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г., Торубаров С.Ф. Нарушение менструального цикла как предиктор бесплодия. Проблемы репродукции. 2021; 27 (1): 39–45.
5. Marsh C.A., Grimstad F.W. Primary amenorrhea: diagnosis and management. Obstet. Gynecol. Surv. 2014; 69 (10): 603–612.
6. Laroche E., Bricaire L., Christin-Maitre S. Diagnosis and management of amenorrhea in adolescent girls. Arch. Pediatr. 2013; 20 (7): 817–822.
7. Христова Д., Сираков М. Алгоритм диагностики и лечения первичной аменореи. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2020; 16 (1): 41–47.
8. Klein D.A., Paradise S.L., Reeder R.M. Amenorrhea: a systematic approach to diagnosis and management. Am. Fam. Physician. 2019; 100 (1): 39–48.
9. Priya P.K., Mishra V.V., Choudhary S., Rizvi J.S. A case of primary amenorrhea with Swyer syndrome. J. Hum. Reprod. Sci. 2017; 10 (4): 310–312.
10. Dural O., Evruke I., Can S., et al. Atypical presentation of Swyer syndrome. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2019; 32 (6): 645–647.

11. Gravholt C.H., Viuff M.H., Brun S., et al. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; 15 (10): 601–614.
12. Dabrowski E., Jensen R., Johnson E.K., et al. Turner syndrome systematic review: spontaneous thelarche and menarche stratified by karyotype. *Horm. Res. Paediatr.* 2019; 92 (3): 143–149.
13. Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Грипас Д.Ю., Имшенецкая С.К. Трудности диагностики синдрома Тернера. Сравнительный обзор литературы. *Проблемы репродукции.* 2023; 29 (1): 109–115.
14. Gravholt C.H., Andersen N.H., Conway G.S., et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur. J. Endocrinol.* 2017; 177 (3): G1–G70.
15. Zhang D., Yao F., Luo M., et al. Clinical characteristics and molecular etiology of partial 17 α -hydroxylase deficiency diagnosed in 46,XX patients. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13: 978026.
16. Sarathi V., Reddy R., Atluri S., Shivaprasad C. A challenging case of primary amenorrhoea. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018: bcr2018225447.
17. Beştaş A., Bolu S., Unal E., et al. A rare cause of delayed puberty and primary amenorrhea: 17 α -hydroxylase enzyme deficiency. *Endocrine.* 2022; 75 (3): 927–933.
18. Ющенко М.А., Робул А.В., Елгина С.И. и др. Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера (клинический случай). *Мать и дитя в Кузбассе.* 2022; 2 (89): 35–39.
19. Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Панасенко Т.С. Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (24): 38–42.
20. Nguyen B.T., Dengler K.L., Saunders R.D. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a unique case presentation. *Mil. Med.* 2018; 183 (5–6): e266–e269.
21. Arce-Segura L.J., Rodríguez-de Mingo E., Díaz-Vera E., et al. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a case report. *Semergen.* 2016; 42 (5): e50–e52.
22. Khan D.A., Sharma N., Saha A., et al. Uterine didelphys with transverse vaginal septum – a complex rare müllerian anomaly. *Acta Med. Litu.* 2021; 28 (2): 367–373.
23. Passos I.M.P.E., Britto R.L. Diagnosis and treatment of müllerian malformations. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2020; 59 (2): 183–188.
24. Dogra P., Chauhan N., Soni M. Rare transverse vaginal septum in an adolescent girl. *Cureus.* 2022; 14 (11): e31623.
25. Parks J.S. Congenital hypopituitarism. *Clin. Perinatol.* 2018; 45 (1): 75–91.
26. Voutetakis A., Sertedaki A., Dacou-Voutetakis C. Pituitary stalk interruption syndrome: cause, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Curr. Opin. Pediatr.* 2016; 28 (4): 545–550.
27. Brauner R., Bignon-Topalovic J., Bashamboo A., McElreavey K. Pituitary stalk interruption syndrome is characterized by genetic heterogeneity. *PLoS One.* 2020; 15 (12): e0242358.
28. Mniai E.M., Bourial A., Salam S., et al. Short stature: think about the pituitary stalk interruption syndrome. *Cureus.* 2023.
29. Marmouch H., Graja S., Arfa S., et al. Late-onset pituitary stalk interruption syndrome (PSIS). *Pan. Afr. Med. J.* 2016; 23.
30. Samal R., Habeebullah S. Primary amenorrhea: a clinical review. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2017; 6 (11).
31. Chiloiro S., Giampietro A., Bianchi A., De Marinis L. Empty sella syndrome: multiple endocrine disorders. In: *Handbook of Clinical Neurology*, 2021.
32. Zhu L., Xiao N., Zhang T., et al. Clinical and genetic analysis of an isolated follicle-stimulating hormone deficiency female patient. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2020; 37 (6).
33. Obata Y., Takayama K., Nishikubo H., et al. Combined pituitary hormone deficiency harboring CHD7 gene missense mutation without CHARGE syndrome: a case report. *BMC Endocr. Disord.* 2023; 23 (118).
34. Bautista G. Overview of congenital hypopituitarism for the neonatologist. *Neoreviews.* 2022; 23 (5): e300–e310.
35. Kurtoglu S., Özdemir A., Hatipoğlu N. Neonatal hypopituitarism: approaches to diagnosis and treatment. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2019; 11 (1): 4–12.
36. Bosch I Ara L., Katugampola H., Dattani M.T. Congenital hypopituitarism during the neonatal period: epidemiology, pathogenesis, therapeutic options, and outcome. *Front. Pediatr.* 2021; 8: 600962.
37. Massart F., Saggese G. Hyperprolactinaemia in children – a common diagnostic dilemma. *Eur. Endocrinol. Res.* 2006; 1–4.
38. Catli G., Abaci A., Altincik A., et al. Hyperprolactinemia in children: clinical features and long-term results. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2012; (11–12): 1123–1128.
39. Eren E., Törel Ergür A., Pınar İşgüven Ş., et al. Clinical and laboratory characteristics of hyperprolactinemia in children and adolescents: national survey. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2019; 11 (2): 149–156.
40. Hoffmann A., Adelman S., Lohle K., et al. Pediatric prolactinoma: initial presentation, treatment, and long-term prognosis. *Eur. J. Pediatr.* 2018; 177 (1): 125–132.
41. Vilar L., Vilar C.F., Lyra R., et al. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology.* 2019; 109 (1): 7–19.
42. Wildemberg L.E., Fialho C., Gadelha M.R. Prolactinomas. *Press Med.* 2021; 50 (4): 104080.

43. Pałubska S., Adamiak-Godlewska A., Winkler I., et al. Hyperprolactinaemia – a problem in patients from the reproductive period to the menopause. *Prz. Menopauzalny*. 2017; 16 (1): 1–7.
44. Eren E., Yapici F., Çakir E.D.P., et al. Clinical course of hyperprolactinemia in children and adolescents: a review of 21 cases. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 2011; 3 (2): 65–69.
45. Stawarska R., Smyczyńska J., Hilczer M., Lewiński A. Does elevated morning prolactin concentration in children always mean the diagnosis of hyperprolactinemia? *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2015; 123 (7): 405–410.
46. Inder W.J., Jang C. Treatment of prolactinoma. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58 (8): 1095.
47. Raivio T., Miettinen P.J. Constitutional delay of puberty versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: genetics, management and updates. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2019; 33 (3): 101316.
48. Aguilar D., Castano G. Constitutional growth delay. *StatPearls*, 2019.
49. Gaudino R., De Filippo G., Bozzola E., et al. Current clinical management of constitutional delay of growth and puberty. *Ital. J. Pediatr*. 2022; 48 (1): 45.
50. Feldt-Rasmussen U., Effraimidis G., Klose M. The hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT)-axis and its role in physiology and pathophysiology of other hypothalamus-pituitary functions. *Mol. Cell Endocrinol*. 2021; 525: 111173.
51. Topaloğlu A.K. Update on the genetics of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 2017; 9 (Suppl 2): 113–122.
52. Hussain H.M.J., Murtaza G., Jiang X., et al. Whole exome sequencing revealed a novel nonsense variant in the GNRHR gene causing normosmic hypogonadotropic hypogonadism in a Pakistani family. *Horm. Res. Paediatr*. 2019; 91 (1): 9–16.
53. Mengen E., Tunc S., Kotan L.D., et al. Complete idiopathic hypogonadotropic hypogonadism due to homozygous GNRH1 mutations in the mutational hot spots in the region encoding the decapeptide. *Horm. Res. Paediatr*. 2016; 85 (2): 107–111.
54. Akkuş G., Kotan L.D., Durmaz E., et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to novel FGFR1 mutations. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 2017; 9 (2): 95–100.
55. Moalla M., Hadj Kacem F., Al-Mutery A.F., et al. Nonstop mutation in the kisspeptin 1 receptor (KISS1R) gene causes normosmic congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J. Assist. Reprod. Genet*. 2019; 36 (6): 1273–1280.
56. Sonne J., Lopez-Ojeda W. Kallmann syndrome. *StatPearls*, 2023.
57. Ahmadzadeh A., Ghods E., Mojarrad M., et al. Study on KAL1 gene mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism patients with X-linked recessive inheritance. *Int. J. Mol. Cell Med*. 2015; 4 (3): 152–159.
58. Swee D.S., Quinton R., Maggi R. Recent advances in understanding and managing Kallmann syndrome. *Fac. Rev*. 2021; 10: 37.
59. Young J., Xu C., Papadakis G.E., et al. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr. Rev*. 2019; 40 (2): 669–710.
60. Ryterska K., Kordek A., Załęska P. Has menstruation disappeared? Functional hypothalamic amenorrhea – what is this story about? *Nutrients*. 2021; 13 (8): 2827.
61. Indirli R., Lanzi V., Mantovani G., et al. Bone health in functional hypothalamic amenorrhea: what the endocrinologist needs to know. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022; 13: 946695.
62. Huhmann K. Menses requires energy: a review of how disordered eating, excessive exercise, and high stress lead to menstrual irregularities. *Clin. Ther*. 2020; 42 (3): 401–407.

Primary Amenorrhea: Etiology, Diagnosis and Treatment

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RASci¹, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2}, L.G. Pivazyan³, D.S. Avetisyan⁴, A.A. Laevskaya⁴, S.K. Murvatova⁴

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

Primary amenorrhea is a current problem of pediatric gynecology, which is the absence of menarche with developed secondary sexual characteristics up to the age of 15 years inclusive or 3 years after telarche, or the absence of development of secondary sexual characteristics and menstruation by the age of 13 years. Absence of menstruation in adolescent girls may be due to dysgenesis of the gonads due to genetic disorders, the most common of which are Swyer and Sherechevsky – Turner syndromes. Another cause of primary amenorrhea is agenesis of the reproductive tract in Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome. In addition, functional abnormalities of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis may be the etiology of primary amenorrhea. Nosologies leading to the absence of menarche require early diagnosis to prescribe timely treatment, which will prevent reproductive dysfunction in adulthood. Despite the low prevalence of the above syndromes, gynecology specialists should be aware of the possible etiologies of primary amenorrhea to provide rational and timely care to patients.

Keywords: amenorrhea, pediatric gynecology, gonadal dysgenesis

¹ Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

² Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

⁴ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Нарушения менструального цикла при экстрагенитальных патологиях у девушек-подростков

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, П.О. Никифорова⁴, Я.А. Паскушева⁵

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

Для цитирования: Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Паскушева Я.А. Нарушения менструального цикла при экстрагенитальных патологиях у девушек-подростков. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (44): 58–62.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-44-58-62

Число девушек-подростков с нарушением менструального цикла, обусловленным экстрагенитальными патологиями, включая дисменорею и аменорею, постоянно увеличивается, что в дальнейшем создает трудности с зачатием. Экстрагенитальная патология обусловлена влиянием гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, в дальнейшем формируется тенденция к нарушению гормонального фона, который в том числе влечет за собой дисфункцию менструального цикла. Необходимо использовать мультидисциплинарный подход к лечению пациенток с нарушением менструального цикла, вызванным экстрагенитальными причинами.

Ключевые слова: девушки-подростки, нарушение менструального цикла, экстрагенитальные патологии

Введение

Экстрагенитальные патологии – обширная группа заболеваний, синдромов и состояний различных функциональных систем организма, не являющихся гинекологическими заболеваниями или акушерскими осложнениями, но оказывающих влияние на репродуктивную систему женщины [1].

На первом месте среди экстрагенитальных патологий находятся болезни системы кровообращения, затем злокачественные заболевания различной локализации, инфекционные заболевания, болезни органов дыхания, органов пищеварения, эндокринной системы и нарушения белкового, жирового и углеводного обменов [2].

По результатам ежегодной диспансеризации детей и подростков России, среди 13,5 млн обследуемых всего 20% имеют первую группу здоровья – это люди с нормальным физическим и психическим развитием без функциональных и морфофункциональных отклонений [2].

Подростковый период влияет на хронизацию соматической патологии в том числе за счет накопительного эффекта. Речь идет о потреблении табака, инфекциях, передаваемых половым путем, алиментарной недостаточности, отсутствии физической нагрузки, нарушении ментального здоровья [4].

По данным Минздрава России, среди всех групп населения самыми уязвимыми в аспекте ухудшения здоровья являются подростки [3].

Число выпускниц школ, имеющих различные соматические заболевания, к началу XXI в. возросло почти вдвое – 75–86% [3].

У 50–75% девушек отмечаются расстройства здоровья врожденного, приобретенного, хронического и острого типов, нарушающие нормальное течение менструального цикла [3].

Количество девочек с пороками развития и хроническими заболеваниями органов половой системы за последние пять лет увеличилось более чем в десять раз [3]. Как следствие, у девушек-подростков могут наблюдаться:

- ✓ первичная аменорея – отсутствие менструации у девушек старше 16 лет;
- ✓ вторичная аменорея – отсутствие менструации более шести месяцев у ранее менструировавших девушек;
- ✓ гиперменорея – обильные менструации;
- ✓ полименорея – менструации более семи дней;
- ✓ пройоменорея – укорочение менструального цикла (менее 21 дня);
- ✓ олигоменорея – короткие, циклически возникающие менструации;
- ✓ опсоменорея – менструации с интервалом от 35 дней до трех месяцев;
- ✓ гипоменструальный синдром – скудные менструации с укорочением цикла;
- ✓ метроррагия – ациклические кровотечения;
- ✓ дисменорея – болезненные менструации [5].

Рассмотрим влияние экстрагенитальных патологий на репродуктивное здоровье девушек-подростков.

Методы

С целью анализа и обобщения имеющихся данных о влиянии экстрагенитальных патологий на менструальный цикл был проведен обзор зарубежных и отечественных научных публикаций. Поиск источников осуществлялся в электронных базах данных PubMed, КиберЛенинка, Google Академия, Embase и Cochrane Library.

Результаты и обсуждение

Мы отобрали и проанализировали 30 научных статей и исследований, результаты которых включили в данный литературный обзор.

Согласно исследованию Всемирной организации здравоохранения о состоянии здоровья подростков в разных странах мира 2017–2018 гг., подростки имеют большие проблемы со здоровьем из-за влияния отрицательных внешних факторов на организм: несбалансированное питание, употребление алкоголя, стрессовое влияние на психику [4].

Так, в исследовании Н.М. Магдиевой и соавт. анализировали рост и тип гинекологической заболеваемости у девочек-подростков в период с 2018 по 2022 г. включительно. Согласно результатам, за указанный период число пациенток с нарушениями менструального цикла увеличилось с 28 до 51% [6].

Одним из ведущих факторов, влияющих на менструальный цикл, является нарушение питания, которое занимает третье место по распространенности хронических заболеваний среди подростков [7].

По международным данным, расстройства пищевого поведения наиболее подвержены девушки, особенно подросткового возраста [8].

Лидирующее место по распространенности расстройств пищевого поведения занимает Европа – 4%, далее идет РФ – 3,7%. В Северной и Южной Америке этот показатель составляет 3,2%, в Азии – 3% [8].

По результатам анкетирования В.В. Суворовой, 34,2% респондентов причиной нарушения пищевого поведения назвали стресс, 20,8% – различные виды общественного давления. 17,5% опрошенных указали на низкую самооценку, 12,5% выбрали критику со стороны семьи, а 10,8% – расстройство пищевого поведения на фоне других расстройств [8].

По данным К. Nuhmann, заболеваемость нервной анорексией достигает 1–4% [7]. Сопутствующими соматическими заболеваниями являются сердечно-сосудистая недостаточность, желудочно-кишечные осложнения, в частности дисфагия, задержка эвакуации желудочного содержимого, перерастяжение желудка, гастрит, дуоденит, язвы различной локализации, нарушения метаболизма кальция и костного гомеостаза, а также нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [7].

В случае когда потребление энергии преобладает над ее расходами, секреция гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) снижается, что приводит к уменьшению выработки фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов (ЛГ), росту и развитию фолликулов и секреции эстрогенов [7]. В результате происходит сбой менструального цикла, в частности функциональная ги-

поталамическая аменорея (ФГА) (задержка или отсутствие менструации, обусловленные переутомлением и стрессом) [7]. Данный тип аменореи считается классическим проявлением функциональной нормогонадотропной аменореи. Одними из патогенетических механизмов возникновения ФГА являются центральные нейротрансмиттерные изменения, которые приводят к сбою импульсной генерации ГнРГ гипоталамуса [9].

ГнРГ выбрасывается с определенной ритмичностью. Такой ритм называется циркадианным [10]. Во время менструального цикла частота выбросов гормона меняется: в перiovуляторном периоде от одного импульса в 60 минут, во второй фазе – до одного импульса в 120 минут [10]. Нарушения импульсной секреции ГнРГ могут приводить к изменению амплитуды и частоты выброса гонадотропных гормонов, а в большей степени лютеинизирующего гормона, который реципрокно повторяет ритмичность ГнРГ [10]. За счет принципов отрицательной обратной связи снижается секреция ФСГ и ЛГ, что затрудняет рост и развитие фолликулов с последующей овуляцией. В результате возникает длительный дефицит эстрогенов [10]. Поэтому часто функциональную гипоталамическую аменорею называют гипоестрогенным состоянием.

Согласно данным К. Nuhmann, на долю функциональной гипоталамической аменореи приходится 25–35% всех случаев вторичной аменореи и только 3% случаев первичной аменореи [7]. Это может приводить к стойкой ановуляции, недоразвитию вторичных и третичных половых признаков, что препятствует осуществлению репродуктивной функции в будущем. Выявлена корреляция между ФГА и перинатальными потерями на ранних сроках, преждевременными родами, маловесным плодом к сроку гестации и задержками внутриутробного развития [10]. Отдельно необходимо выделить гормоны, также влияющие на менструальный цикл:

- лептин – секретируется жировыми клетками и оказывает влияние в дефиците при низкоэнергетических состояниях. Исследования показали, что увеличение жировой массы, клетки которой продуцируют лептин, влияет на возобновление менструального цикла. Этот гормон имеет значение в каждом звене гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. В гипоталамусе лептин стимулирует секрецию ГнРГ нейронами, расположенными в преоптической области гипоталамуса, и повышает чувствительность гонадотрофов к гонадолиберину. В гипофизе лептин оказывает в основном ауто- и паракринное действие. Он воздействует на секреторную активность гонадотрофов и увеличивает их чувствительность к ГнРГ. В яичниках при низкой концентрации лептин повышает активность ароматазы и тем самым увеличивает синтез эстрадиола, что повышает продукцию прогестерона и стимулирует фолликулогенез. При высокой концентрации лептин демонстрирует противоположный эффект, подавляя базальный синтез эстрадиола и прогестерона фолликулярными клетками, препятствует наступлению стимулированной хорионическим гонадотропином человека овуляции [11];

- грелин – гормон, стимулирующий аппетит, вырабатываемый энтероэндокринными P/D₁-клетками, которые тесно связаны с капиллярной сетью собственной пластинки слизистой оболочки желудка. Его повышенный уровень наблюдается при низком весе. Через собственные рецепторы он влияет на секрецию ФСГ и ЛГ, опосредованно угнетает синтез ГнРГ в гипофизе, индуцирует снижение экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (кисспептина – важнейшего нейроэндокринного регулятора репродуктивной системы) [12].

У детей в возрасте 10–13 лет часто наблюдается железодефицитная анемия. В 2022 г. по сравнению с 2021 г. частота ее развития в указанной когорте возросла на 185%. У подростков 15–17 лет этот показатель достиг 80% [13].

По данным Н.Г. Ашуровой и С.Б. Бобокуловой, среди других преобладающих экстрагенитальных патологий на анемию приходится 66%, причем встречаются как меноррагии, так и олигоменореи [5].

Анкетирование, проведенное Г.У. Ахмедьяновой и соавт., показало, что обильные менструации встречаются чаще у девушек с анемией средней тяжести. К клиническим проявлениям относят головокружение, раздражительность, утомляемость и слабость [14].

Анемия может не только нарушать регулярность менструального цикла, но и влиять на фертильную функцию девочек в будущем [15]. Всемирная организация здравоохранения определила анемию как концентрацию гемоглобина < 120 г/л для небеременных девушек и < 110 г/л для беременных независимо от триместра [15].

Так, в работе С.С. Venson и соавт. сказано, что примерно у 45% девушек беременность наступает на фоне низкого запаса железа, хотя именно в это время потребность в железе увеличивается в десять раз – с 0,8 мг в день в первом триместре до 7,5 мг в день в третьем. Это увеличивает запас эритроцитов матери, поддерживает рост плаценты и плода, снижает кровопотерю во время родов [15].

По данным Н.Г. Ашуровой и С.Б. Бобокуловой, заболевания щитовидной железы регистрируются в 37% случаев [5]. Патология щитовидной железы часто приводит к нарушениям менструального цикла – олигоменорее, гиперполименорее, которые могут протекать по типу аномальных маточных кровотечений пубертатного периода. У девочек с маточными кровотечениями имеется дефект обратной отрицательной связи яичников и гипоталамо-гипофизарной системы [16].

Увеличение уровня эстрогенов не вызывает уменьшения секреции ФСГ, что приводит к развитию сразу многих фолликулов. Нарушение секреции ФСГ и ЛГ затрудняет развитие доминантного фолликула из множества активированных [16]. Овуляция и дальнейшая выработка прогестерона отсутствуют, вследствие чего возникает состояние хронического влияния эстрогенов на органы-мишени, в том числе на эндометрий. Происходит его избыточная пролиферация, нарушающая трофику с последующим локальным отторжением и собственно кровотечением [16]. Оно также поддерживается повышенным образованием простагландинов в длительно пролиферирующем эндометрии [16].

В статье Д.К. Гафуровой говорится, что у ряда обследуемых девушек с патологией щитовидной железы наблюдается ановуляторный цикл или недостаточность его второй фазы, нарушается соотношение ЛГ/ФСГ с понижением ФСГ, что приводит к нарушению развития фолликулов и ановуляции. У женщин с гипотиреозом снижается содержание как ФСГ, так и ЛГ, результатом чего становится эндокринное бесплодие, причем первичное встречается вдвое чаще вторичного, а гиперпродукция пролактина, диагностируемая при аденомах гипофиза, является причиной нарушения менархе в 50–75% случаев [17].

Молочные железы также являются мишенью для активного воздействия половых стероидных гормонов яичников, тропных гормонов гипофиза, что может приводить к развитию мастопатии или злокачественной опухоли [18]. Одним из основных патогенетических факторов развития фиброзно-кистозной болезни является гормональный дисбаланс, вызывающий морфофункциональную перестройку молочной железы [19]. Чаще мастопатия развивается при прогестерондефицитных состояниях на фоне относительной или абсолютной гиперэстрогении [19]. Изменения тиреоидного статуса опосредованно влияют на различные уровни регуляции функционального и морфологического состояния репродуктивной системы в целом и молочной железы в частности [19].

Патология в работе почек и мочевого тракта встречается в 28% случаев [5]. По данным Г.В. Долгушкиной и соавт., в 37,5% случаев нарушается формирование вторичных половых признаков, у 12% девушек позже начинается менархе, снижается либидо, наблюдаются аменорея, полименорея, бесплодие [20]. У девочек с хронической болезнью почек прежде всего нарушаются эффекты прогестерона, отсутствуют преовуляторные пики ЛГ и изменяется концентрация эстрадиола по фазам цикла. Возникающая гиперпролактинемия может стимулировать развитие аменореи, олигоменореи и галактореи [20]. Доказана также зависимость секреции гонадотропинов от обмена кальция и фосфора на фоне хронической болезни легких [21]. Согласно данным Минздрава России, в стране насчитывается 8 млн пациентов с сахарным диабетом (СД). СД 1-го типа страдают около 520 тыс. женщин [22]. Частота нарушений менструального цикла зависит от длительности течения СД, времени его дебюта, доз применяемого инсулина, степени тяжести заболевания и микроангиопатических осложнений [22]. Например, при использовании инсулина в дозах, превышающих 50 ЕД в сутки, наблюдается недостаточность лютеиновой фазы цикла или ановуляция. При увеличении длительности течения СД 1-го типа число микроангиопатических осложнений возрастает [22]. Из-за развивающихся нарушений в сосудистом русле нарушается микроциркуляция в сосудах головного мозга, гипофиза, гипоталамуса, что приводит к снижению выброса ГнРГ и продукции ЛГ и ФСГ [23].

По данным А.Д. Зернюк и соавт., болезни мочеполового тракта, среди которых присутствует гипоменструальный синдром, составляют 22,2–32,4%, ги-



перменструальный синдром – 13,5–24,1%, болевой синдром – 51,7% [2]. Так же часто при ХП (хронический пиелонефрит) снижается уровень ФСГ при повышении ЛГ и Е2 (эстрадиол) на фоне гипогестеронемии [23]. Эти нарушения могут говорить о раннем развитии относительной гиперэстрогении, хронического ановуляторного синдрома [23]. Кроме того, у пациенток наблюдается повышение уровня кортизола, что свидетельствует о напряжении адаптационно-компенсаторных реакций организма [23]. З.А. Кадыров и соавт. указывают, что половые дисфункции отмечаются на ранних стадиях хронических заболеваний почек и находятся с ними в обратной зависимости [24]. К ним относятся расстройства полового влечения, нарушения генитальной реакции и болевые синдромы, препятствующие осуществлению полового акта, расстройства оргазма и посторгазмические нарушения [25].

Исходя из результатов ряда проведенных исследований, до 76% девушек имеют различные сексуальные расстройства [26]. По данным Национального института здоровья США, половые дисфункции чаще встречаются у лиц женского пола. Как уже отмечалось, причинами данного состояния чаще всего являются патологии мочевого тракта, например болезни почек, цистит, синдром гиперактивного мочевого пузыря. Данные состояния могут приводить к гиперчувствительности или болезненности при половом акте и неконтролируемому мочеиспусканию [26], что снижает желание интимной близости.

У 17% девушек встречаются нарушения, связанные с органами дыхательной системы [5]. В структуре болезней органов дыхания лидируют пневмония и бронхит, на долю которых приходится 43,4%, затем следуют тонзиллит – 27,5% и бронхиальная астма – 6,3%. Среднее число болезней органов дыхания на одну девочку составляет 1,2% [27].

Н.Ю. Крылова, Е.А. Иванова, А.А. Пичуров и В.А. Линде говорят о возникновении катамениального пневмо-

торакса – спонтанного пневмоторакса у девушек репродуктивного возраста, который возникает за 24 часа до начала и через 72 часа после начала менструации вследствие торакального эндометриоза. К возможным осложнениям торакального эндометриоза авторы относят бесплодие.

В 26% случаев отмечается сочетание экстрагенитальных патологий, которые возникают независимо друг от друга либо являются осложнениями уже имеющихся болезней и влияют на репродуктивную систему [5]. Например, рецидивирующий вульвовагинит считается следствием или фоном развития ряда соматических заболеваний. Так, цистит занимает второе место среди экстрагенитальной патологии, которая способствует персистенции вульвовагинита, а в случае пиелонефрита более 80% случаев сопровождаются вульвовагинитом вследствие бактериурии, развития вагинально-уретрального рефлюкса и различных дисбиотических нарушений в кишечнике и мочевой системе [28]. Синехии малых половых губ, также способствующие формированию порочного круга при экстрагенитальной патологии, у девочек с хронизацией вульвовагинита возникают в 2,5 раза чаще, чем у здоровых [28, 29].

Таким образом, мы видим, что девочки с экстрагенитальными патологиями находятся в группе высокого риска по возникновению отклонений в репродуктивном здоровье. Соматические патологии и нарушения женского здоровья находятся в корреляционной зависимости.

Заключение

Экстрагенитальная патология может существенно влиять на репродуктивную систему девочек-подростков, приводя, в частности, к нарушениям менструального цикла, требующим коррекции. При терапии нарушений менструального цикла необходимо применять мультидисциплинарный подход с привлечением смежных специалистов. ❀

Литература

1. Назарова С.К. Экстрагенитальные заболевания у женщин фертильного возраста как социально-гигиеническая проблема. Новый день в медицине. 2020; 2: 183–186.
2. Зернюк А.Д., Гуркин Ю.А., Поликарпова А.Ю. и др. Анализ гинекологической заболеваемости у девочек, страдающих хроническими декомпенсированными экстрагенитальными заболеваниями. Педиатр. 2015; 6 (2): 25–31.
3. Чечулина О.В., Давлятшина Л.Р. Влияние соматической патологии на репродуктивное здоровье девочек-подростков. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2020; 16 (1): 116–127.
4. Умаров Т.А., Бандаев И.С. Актуальные проблемы здоровья подростков. Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. 2019; 9 (2): 215–223.
5. Ашурова Н.Г., Бобокулова С.Б. Изучение менструальной функции у школьниц подросткового возраста. Биология и интегративная медицина. 2021; 6 (53): 30–35.
6. Магдиева Н.М., Исаева Л.М., Меджидов М.А. и др. Сравнительный анализ заболеваемости городского и сельского населения по данным медицинских профилактических осмотров девочек пубертатного возраста. Научное обозрение. Медицинские науки. 2022; 5.
7. Nuhmann K. Menses requires energy: a review of how disordered eating, excessive exercise, and high stress lead to menstrual irregularities. Clin. Ther. 2020; 42 (3): 401–407.
8. Суворова В.В., Поздняк В.В. Расстройства пищевого поведения, их распространенность среди подростков и молодых людей 14–25 лет. Forcipe. 2021; 4 (S1): 720–721.

9. Яборова У.Г., Габова С.Р., Ганеева Е.Р. Влияние неполноценного питания, чрезмерных физических нагрузок и стресса на менструальный цикл. Студенческий форум. 2023.
10. Борисенко М.Ю., Уварова Е.В. Современные представления об этиологии и патогенезе вторичной аменореи у девочек-подростков (аналитический обзор). Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016; 4 (69): 27–47.
11. Рыжов Ю.Р., Шпаков А.О., Гзгзян А.М. Роль лептина в регуляции репродуктивной системы и перспективы его использования во вспомогательных репродуктивных технологиях. Проблемы репродукции. 2020; 26 (2).
12. Логинова О.А., Орлова Е.Г., Ширшев С.В. Физиологические эффекты грелина. Вестник Пермского университета. Серия: Биология. 2018; 4: 443–453.
13. Василькова В.Д. Железодефицитная анемия у детей и подростков. Международный студенческий вестник. 2023; 3.
14. Ахмедьянова Г.У., Забродина Ю.В., Маншарипова Ж.Б. и др. Влияние железодефицитной анемии на репродуктивное здоровье у девушек-студентов. Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. 2020; 4: 30–32.
15. Benson C.S., Shah A., Stanworth S.J., et al. The effect of iron deficiency and anaemia on women's health. Anaesthesia. 2021; 76 Suppl: 84–95.
16. Уварова Е.В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2018; 14 (1): 64–91.
17. Гафурова Д.К. Влияние патологических состояний щитовидной железы на репродуктивную функцию женского организма. Экономика и социум. 2023; 1–2 (104): 191–193.
18. Васюхина И.А., Савастеева И.Г. Заболевания щитовидной железы и мастопатия. Проблемы здоровья и экологии. 2011; 2 (28): 105–108.
19. Трынченкова Н.Н., Слонимская Е.М., Кравец Е.Б. Влияние тиреоидного статуса на формирование дисгормональных заболеваний молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2005; 4: 21–26.
20. Долгушкина Г.В., Смирнова О.К., Алексеева О.В. Клиника хронического пиелонефрита у девочек-подростков в современных условиях. Актуальные проблемы медицинской науки и образования. 2019.
21. Сазонова Е.Г., Мохорт Т.В. Влияние хронической болезни почек на половую функцию у женщин. Juvenis Scientia. 2016; 5: 8–11.
22. Сибирская Е.В. Механизмы нарушений менструального цикла у больных сахарным диабетом 1-го типа. Международный эндокринологический журнал. 2010; 2 (26).
23. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Колтунов И.Е. и др. Менструальная функция девочек, больных сахарным диабетом 1-го типа. Проблемы репродукции. 2015; 21 (3): 84–88.
24. Летифов Г.М., Чеботарева Ю.Ю., Колодяжная Е.Г. Особенности формирования репродуктивной системы и гормонального статуса у девушек 16–18 лет, страдающих хроническим пиелонефритом. Нефрология. 2014; 18 (5): 59–62.
25. Кадыров З.А., Одилов А.Ю., Сатдуллоев Ф.С. Эректильная дисфункция при болезнях почек: обзор литературы. Андрология и генитальная хирургия. 2021; 22 (1): 13–20.
26. Ягубов М.И., Кибрик Н.Д. Проблемы классификации половых расстройств (расстройств половой идентификации, сексуальных предпочтений и половых дисфункций). Социальная и клиническая психиатрия. 2014; 24 (3): 45–48.
27. Данилова Т.И., Данилов В.В., Лучинский С.А., Данилов В.В. Расстройства мочеиспускания и сексуальные дисфункции у женщин: вопросы назначения М-холинолитика спазмекса. Фарматека. 2012; 12: 56–61.
28. Паренкова И.А., Коколина В.Ф., Румянцев А.Г., Паренков С.И. Качество жизни и репродуктивное здоровье у девочек-подростков с болезнями органов дыхания. Детские инфекции. 2012; 11 (2): 58–61.
29. Чеботарева Ю.Ю., Костоева З.А., Летифов Г.М. Междисциплинарный подход к решению проблемы бактериальных вульвовагинитов у девочек с инфекциями мочевыделительной системы. Медицинский совет. 2018; 13: 124–129.

Menstrual Cycle Disorders in Extragenital Pathologies in Adolescent Girls

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3}, P.O. Nikiforova⁴, Ya.A. Paskusheva⁵

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

The number of teenage girls with menstrual disorders caused by extragenital pathologies, including dysmenorrhea and amenorrhea, is constantly increasing, which further creates difficulties with conception. Extragenital pathology is caused by the influence of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis, in the future there is a tendency to a violation of the hormonal background, which, among other things, entails dysfunction of the menstrual cycle. It is necessary to use a multidisciplinary approach to the treatment of patients with menstrual disorders caused by extragenital causes.

Keywords: teenage girls, menstrual cycle disorders, extragenital pathologies

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Российская
детская
клиническая
больница
Российского
национального
исследовательского
медицинского
университета
им. Н.И. Пирогова

³ Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

⁴ Национальный
медико-хирургический
центр
им. Н.И. Пирогова

⁵ Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Влияние доступов при маммопластике на возможности грудного вскармливания

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, П.О. Никифорова³, А.М. Альмяшева⁴, И.Н. Ковшова⁵, О.С. Корягина⁵

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

Для цитирования: Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Альмяшева А.М. и др. Влияние доступов при маммопластике на возможности грудного вскармливания. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (44): 64–66.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-44-64-66

Маммопластика является одной из наиболее распространенных эстетических хирургических операций. С каждым годом количество таких операций увеличивается, что подтверждают статистические данные ISAPS (International Society of Aesthetic Plastic Surgery). При этом информации о влиянии маммопластики на грудное вскармливание недостаточно. Важно помнить, что материнское молоко играет важную роль в поддержании иммунной системы новорожденного, защищает от связанных с ней инфекций и заболеваний, причем не только в период грудного вскармливания, но и на протяжении всей жизни. Поэтому, принимая решение о проведении косметической операции на молочной железе, необходимо знать обо всех сопутствующих рисках, как краткосрочных, так и долгосрочных.

Ключевые слова: хирургия молочной железы, аугментационная маммопластика, грудное вскармливание, грудное молоко, трансаксиллярное эндоскопическое увеличение груди

Введение

Согласно ежегодному глобальному опросу Международного общества эстетической пластической хирургии (ISAPS, International Society of Aesthetic Plastic Surgery), увеличение груди остается самой распространенной хирургической процедурой у женщин. За последние четыре года количество таких операций возросло на 0,5% [1]. Между тем количество операций по удалению имплантов увеличилось на 22,6% (+49,6% за последние четыре года), а операций по подтяжке груди – на 31,4% за последний год [1, 2]. Аугментационная маммопластика – пластическая операция, подразумевающая увеличение размера груди за счет установки имплантов [3].

В настоящее время существует три основных операционных доступа при аугментационной маммопластике:

- 1) субмаммарный (в складке под грудью);
- 2) инфраареолярный (по краю ареолы);
- 3) трансаксиллярный (в подмышечной впадине) [4].

Бытует мнение, что маммопластика препятствует грудному кормлению. Однако, как показывает практика пластической хирургии, субмаммарный и трансаксиллярный доступы подходят для женщин, планирующих грудное вскармливание [5].

За последние десятилетия распространенность исключительно грудного вскармливания возросла на 50% [6]. Именно естественному вскармливанию отдают предпочтение современные женщины.

Преимущества грудного вскармливания очевидны. Грудное молоко необходимо для питания и формирования иммунитета младенцев, обеспечивает защиту от инфекций и других иммуноопосредованных заболеваний в период лактации и в старшем возрасте [7]. Грудное молоко содержит широкий спектр биоактивных факторов, таких как питательные вещества, гормоны, ферменты, иммуноглобулины, факторы роста, цитокины и антимикробные факторы [8, 9]. Возникают закономерные вопросы: возможно ли грудное вскармливание после маммопластики? Насколько оно безопасно?

Цель обзора – изучить влияние маммопластики на дальнейшее грудное вскармливание.

Методы

Поиск соответствующей литературы осуществлялся в базах данных PubMed, Medline, Embase. Рассматривались систематические обзоры, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования, опубликованные за период 1998–2023 гг.

Результаты и обсуждение

Всего по заданной теме выявлено два метаанализа, восемь исследований-наблюдений, два систематических обзора, одно многоцентровое исследование. Метаанализ F. Cheng и соавт. по оценке влияния аугментационной маммопластики на грудное вскармливание



ние показал значительное снижение частоты грудного вскармливания у женщин с имплантами по сравнению с женщинами без аугментационной маммопластики [10]. Следует отметить, что инфраареолярный доступ нежелателен для женщин, планирующих грудное вскармливание после маммопластики, поскольку разрез затрагивает не только ткань молочной железы, но и млечные протоки [5]. Несмотря на повышенную травматизацию, авторы метаанализа не выявили существенного снижения частоты грудного вскармливания [10].

M. Schiff и соавт. также изучали влияние грудных имплантов на лактацию. Во всех трех исследованиях-наблюдениях отмечалось уменьшение вероятности грудного вскармливания среди женщин с грудными имплантами [11].

В проспективном исследовании H. Nguyen и соавт. анализировали эндоскопический трансаксиллярный и периареолярный доступы у 275 женщин, подвергшихся первичной операции по увеличению груди с помощью гладких имплантов. Операции были выполнены одним хирургом с использованием гладких круглых силиконовых имплантов. Эндоскопическое трансаксиллярное увеличение груди ассоциировалось с лучшими результатами и меньшим процентом осложнений по сравнению с периареолярным доступом [6].

Согласно данным J. Chen и соавт., аугментационная маммопластика негативно влияет на грудное вскармливание, что приводит к уменьшению количества женщин, способных в дальнейшем кормить своего ребенка грудью. Метаанализ пяти сравнительных исследований показал, что у женщин с грудными имплантами значительно сокращается период грудного вскармливания [12].

C.L. Roberts и соавт. провели сравнительное исследование влияния аугментационной маммопластики на последующее грудное вскармливание. Они отмечали снижение показателей грудного вскармливания среди женщин, перенесших операцию по увеличению груди, по сравнению с женщинами, которые не прибегали к подобной операции, – 79 и 89% соответственно [13].

M.G. Jørgensen и соавт. в многоцентровом исследовании определили, что аугментационная маммопластика влияет на грудное вскармливание, а уменьшение груди ведет к снижению лактационной способности. В исследовании участвовали 303 пациентки. После редукционной маммопластики только 48,64% женщин смогли кормить своих детей грудью (для сравнения: до маммопластики – 90,60%) [14].

R. Y. Kraut и соавт. оценивали, как операции по уменьшению груди влияют на успешность грудного вскармливания. Исследователи пришли к выводу, что сохранение во время операции столбика паренхимы от сосково-ареолярного комплекса до грудной стенки (субареолярная паренхима) ассоциируется с вероятностью грудного вскармливания в диапазоне от 75 до 100%. В то же время у женщин, у которых субареолярная паренхима не сохраняется, такая вероятность составляет 0–38% [15].

В ретроспективном исследовании D. Kakagia и соавт. оценивали грудное вскармливание после редукционной маммопластики тремя различными методами. Среди женщин, которые пытались кормить грудью после операции, показатель успеха составил 71% при маммопласти-

ке на верхней ножке, 77% – при технике нижней ножки и 63% – после горизонтальной двуножной редукционной маммопластики. Исследователи сделали заключение, что после уменьшения груди с транспозицией сосково-ареолярного комплекса на ножке и сохранением адекватной субареолярной ткани молочной железы способность кормить грудью во многом зависит от поощрения и поддержки женщин, а не от выбора хирургической техники [16].

S. Ram и соавт. в ретроспективном когортном исследовании оценивали негативное влияние увеличения груди на грудное вскармливание. Основную группу составили женщины, перенесшие операцию по увеличению груди, контрольную – женщины без такой операции. Показатели грудного вскармливания в основной группе были ниже, чем в контрольной, – 70,7 против 85,1%. В течение первых трех месяцев после родов женщины, перенесшие операцию по увеличению груди, кормили грудью меньше, чем женщины, не подвергшиеся такой операции [17]. В наблюдательном исследовании M.L. Jewell и соавт. сравнивали результаты лактации у женщин, которые родили после первичной аугментации круглыми силиконовыми имплантами Natrelle и солевыми имплантами. Солевые импланты представляют собой прочную оболочку, наполненную физиологическим раствором [18, 19]. Грудные импланты, заполненные физраствором, служат безопасной альтернативой грудным имплантам, заполненным силиконовым гелем, и демонстрируют высокий уровень удовлетворенности пациенток [20–22].

В исследовании с участием пациенток с гелевыми и солевыми имплантами капсулярная контрактура была обнаружена хирургами в 50% случаев в группе гелевых имплантов и в 16% в группе солевых имплантов. Эти данные согласуются с результатами наблюдения, проведенного пять лет назад [23]. Под наблюдением находилось 4679 женщин. Только 3715 (79,4%) из них смогли наладить грудное вскармливание после операции [24].

В исследовании J.F. Samargo и соавт. участвовали 13 женщин, посещавших банк человеческого молока в период с 2014 по 2015 г. Результаты исследования продемонстрировали неудачный опыт исключительно грудного вскармливания у женщин, перенесших маммопластику. Кроме того, они были ограничены в способности принимать решения о кормлении грудью, несмотря на имевшееся желание [25].

Заключение

Грудное вскармливание – очень сложный процесс, на который влияет множество факторов, в частности физическое и психологическое здоровье матери, операции на молочной железе.

В настоящее время не существует единого подхода к аугментационной маммопластике. В целях оптимизации тактики ведения пациенток, планирующих маммопластику и впоследствии грудное вскармливание, остается актуальным вопрос минимальной травматизации млечных протоков. Особенно травмоопасен для молочной железы и ее протоков инфраареолярный доступ. Эндоскопический трансаксиллярный доступ считается более безопасным и менее травматичным, что крайне важно для женщин, планирующих грудное вскармливание после операции. ❖

Литература

1. <https://www.isaps.org/discover/about-isaps/global-statistics/reports-and-press-releases/global-survey-2021-full-report-and-press-releases/>
2. <https://www.plasticsurgery.org/news/plastic-surgery-statistics>.
3. Gabka C.J., Bohmert H., Blondeel P.N. Plastic and reconstructive surgery of the breast. Thieme, 2008.
4. Обыденнов С.А. Аугментационная маммопластика. Вестник современной клинической медицины. 2010; 3 (3): 63–67.
5. Nguyen H.H., To L.T. Comparison of endoscopic transaxillary and peri-areolar approaches in breast augmentation with smooth implants. Aesthetic Plast. Surg. 2021; 45 (6): 2665–2675.
6. <https://www.who.int/ru/news/item/01-08-2021-joint-statement-by-unicef-executive-director-henrietta-fore-and-who-director-general-dr.-tedros-adhanom-ghebreyesus-on-the-occasion-of-world-breastfeeding-week>.
7. LeMaster C., Pierce S.H., Geanes E.S., et al. The cellular and immunological dynamics of early and transitional human milk. Commun. Biol. 2023; 6 (1): 539.
8. Kramer M.S., Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. Adv. Exp. Med. Biol. 2004; 554: 63–77.
9. Кулакова Г.А., Соловьева Н.А., Курмаева Е.А. Грудное вскармливание как проблема XXI века. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (3): 93–96.
10. Cheng F., Dai S., Wang C., et al. Do breast implants influence breastfeeding? A meta-analysis of comparative studies. J. Hum. Lact. 2018; 34 (3): 424–432.
11. Schiff M., Algert C.S., Ampt A., et al. The impact of cosmetic breast implants on breastfeeding: a systematic review and meta-analysis. Int. Breastfeed. J. 2014; 9: 17.
12. Chen J., Zhu X.M., Huynh M.N.Q., McRae M. Breastfeeding outcome and complications in females with breast implants: a systematic review and meta-analysis. Aesthetic Surg. J. 2023; 43 (7): 731–740.
13. Roberts C.L., Ampt A.J., Algert C.S., et al. Reduced breast milk feeding subsequent to cosmetic breast augmentation surgery. Med. J. Aust. 2015; 202 (6): 324–328.
14. Jørgensen M.G., Albertsdottir E., Dalaei F., et al. Superomedial reduction mammoplasty affects patients' ability to breastfeed in a distinct manner: a multicenter study of 303 patients. Aesthet. Surg. J. 2021; 41 (11): NP1498-NP1507.
15. Kraut R.Y., Brown E., Korownyk C., et al. The impact of breast reduction surgery on breastfeeding: systematic review of observational studies. PLoS One. 2017; 12 (10): e0186591.
16. Kakagia D., Tripsiannis G., Tsoutsos D. Breastfeeding after reduction mammoplasty: a comparison of 3 techniques. Ann. Plast. Surg. 2005; 55 (4): 343–345.
17. Ram S., Ram H.S., Rosenthal Y.S., et al. The impact of breast augmentation on breast feeding in primigravida women – a cohort study. Eur. J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol. 2022; 268: 116–120.
18. Coroneos C.J., Selber J.C., Offodile A.C., et al. US FDA breast implant postapproval studies: long-term outcomes in 99,993 patients. Ann. Surg. 2019; 269 (1): 30–36.
19. McCarthy C.M., Klassen A.F., Cano S.J., et al. Patient satisfaction with postmastectomy breast reconstruction: a comparison of saline and silicone implants. Cancer. 2010; 116 (24): 5584–5591.
20. Patel B.C., Wong C.S., Wright T., Schaffner A.D. Breast implants. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
21. Mimoun M., Malca N., Chaouat M., et al. A 10-year follow-up experience of 383 patients with bilateral smooth inflatable breast implants filled with saline solution. Aesthet. Plast. Surg. 2020; 44: 330–338.
22. Gutowski K.A., Mesna G.T., Cunningham B.L. Saline-filled breast implants: a plastic surgery educational foundation multicenter outcomes study. Plast. Reconstr. Surg. 1997; 100 (4): 1019–1027.
23. Gylbert L., Asplund O., Jurell G. Capsular contracture after breast reconstruction with silicone-gel and saline-filled implants: a 6-year follow-up. Plast. Reconstr. Surg. 1990; 85 (3): 373–377.
24. Jewell M.L., Edwards M.C., Murphy D.K., Schumacher A. Lactation outcomes in more than 3500 women following primary augmentation: 5-year data from the breast implant follow-up study. Aest. Surg. J. 2019; 39 (8): 875–883.
25. Camargo J.F., Modenesi T.S.S., Brandão M.A.G., et al. Breastfeeding experience of women after mammoplasty. Rev. Esc. Enferm. USP. 2018; 52: e03350.

The Effect of Accesses During Mammoplasty on the Possibilities of Breastfeeding

Ye.V. Sibirskaia, PhD, Prof.^{1,2,3}, P.O. Nikiforova⁴, A.M. Almyasheva⁵, I.N. Kovshova⁶, O.S. Koryagina⁶

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

Mammoplasty is one of the most common aesthetic surgical operations. Every year the number of such operations increases, which is confirmed by the statistics of the USPS (International Society of Aesthetic Plastic Surgery). But there is not enough data on the effect of mammoplasty on breastfeeding. It is important to remember that breast milk plays an important role in maintaining the newborn's immune system, protects against infections and diseases associated with the immune system, not only during breastfeeding, but also throughout life. Therefore, when deciding on a cosmetic breast surgery, it is necessary to be aware of all the associated risks, both short-term and long-term.

Keywords: breast surgery, augmentation mammoplasty, breastfeeding, breast milk, transaxillary endoscopic breast augmentation



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

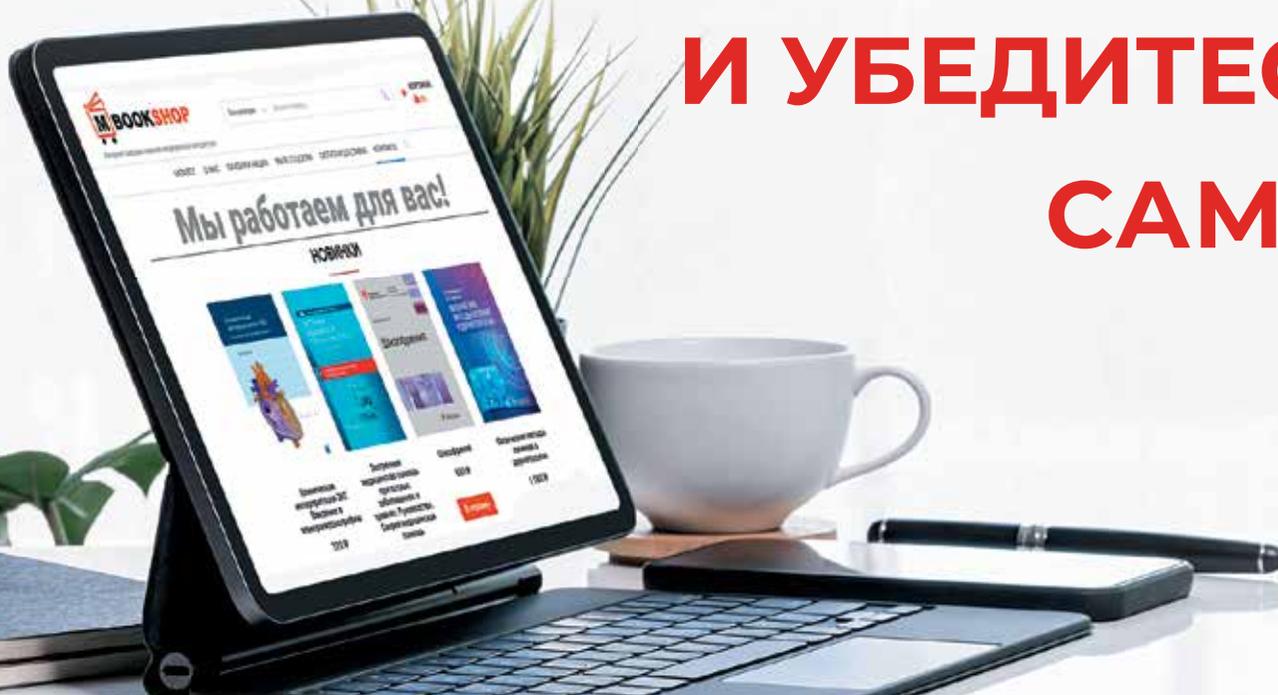
- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.su

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!



¹ Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

⁴ Группа компаний «Медси»

⁵ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

Стероидно-клеточные опухоли яичников. Трудности диагностики

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, А.В. Буллик, к.м.н.⁴, К.И. Бурджалиева⁵, Н.О. Тарбая⁴

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

Для цитирования: Сибирская Е.В., Буллик А.В., Бурджалиева К.И., Тарбая Н.О. Стероидно-клеточные опухоли яичников. Трудности диагностики. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (44): 68–72.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-44-68-72

Почти 60% всех стероидно-клеточных опухолей классифицируются как неуточненные, без определенной специфики, и составляют менее 0,1% всех новообразований яичников. Многие из них гормонально активны и вызывают клинические проявления разной степени. Опухоли преимущественно (90%) состоят из клеток, похожих на клетки, секретирующие стероидные гормоны. Представлен случай гистологической находки редкого образования яичника у 37-летней беременной с высокой фертильностью. Материал получен при экстренной релапаротомии после третьей операции кесарева сечения. Данная беременность была шестой самопроизвольной. Удовлетворительное состояние пациентки на пятые сутки после оперативных родов резко ухудшилось до тяжелого. Интраоперационно при ревизии органов малого таза обнаружен разрыв образования правого яичника с признаками продолжающегося внутрибрюшного кровотечения. В строме правого яичника – оранжевые вкрапления. Ткань яичника и маточная труба представлены расширенными витиеватыми сосудами, отличными от контралатеральных придатков матки. Гистопатологическое исследование тканей пораженного яичника показало картину стероидно-клеточной опухоли без определенной специфики.

Ключевые слова: стероидно-клеточная опухоль яичника, фертильность, беременность

Стероидно-клеточные опухоли яичников (СКО) – редкая подгруппа новообразований стромы и/или полового тяжа, на долю которой в структуре опухолей яичников приходится 0,1% [1]. СКО состоят преимущественно (свыше 90%) из клеток, похожих на клетки, секретирующие стероидные гормоны. Таким образом, клиническая картина может быть разнообразной из-за различной степени гормональной активности опухолей [1, 2]. Об избыточной выработке эстрогенов (6–7% случаев) могут свидетельствовать менометроррагии, гиперплазия эндометрия, изосексуальное преждевременное половое развитие, проявления синдрома Кушинга, реже – дискомфорт и боль в животе, вздутие, фиброзно-кистозные комки в молочных железах. При андрогенной активности отмечаются симптомы вирилизации – гирсутизм, огрубение голоса, атрофия молочных желез, увеличение мышечной массы, бесплодие, клиторомегалия. Только в 10–15% случаев развитие опухоли не сопровождается симптомами [3, 4].

СКО без определенной специфики считается наиболее распространенным подтипом и обычно развивается у женщин репродуктивного возраста (средний возраст – 43 года). В 56–77% случаев основными

симптомами данного подтипа являются гирсутизм и вирилизация, в 6–7% случаев прослеживается связь с клиникой синдрома Кушинга, в 25% отмечается бессимптомное течение [3].

В ходе анализа отечественных и зарубежных источников нами не обнаружено ни одного клинического случая стероидно-клеточной опухоли у беременной или женщины с высокой фертильностью. Хирургическое лечение является подходящим методом обнаружения СКО. Частота развития опухолей яичников у беременных составляет 0,5–3,4% [5, 6].

Первые данные об этих новообразованиях появились в 1943 г. В Атласе опухолей яичников они именовались как «вирилизующие липидные или липоидно-клеточные опухоли». В 1977 г. R.E. Scully, обнаружив высокое сходство неопластических клеток с клетками, продуцирующими стероидные гормоны, а также отсутствие секреции липидов примерно в 25% случаев, предложил гистопатологический термин «стероидно-клеточная опухоль яичника». В 1979 г. M.C. Hayes и R.E. Scully выделили отдельную группу СКО неопределенного происхождения – 56% всех СКО [1]. Стероидно-клеточные опухоли яичников – явление достаточно ред-



кое, их следует дифференцировать от новообразований со сходной клинико-морфологической картиной, включающих опухоли из клеток Сертоли, богатую липидами, лютеому беременности и оксифильные варианты ряда других опухолей яичников (струма яичника, светлоклеточная карцинома, карциноид, метастазы меланомы, гепатоцеллюлярного и почечно-клеточного рака) [2, 4]. Небольшие опухоли яичников, продуцирующие андрогены, могут быть пропущены при визуализации. Так, заметно повышенный уровень дегидроэпиандростерона сульфата у пациентки с гиперандрогенизмом указывает на надпочечниковый источник, однако описан случай выраженного повышения дегидроэпиандростерона сульфата в сыворотке крови у женщины в постменопаузе с гиперандрогенизмом, обусловленным стероидноклеточной опухолью яичника [5].

Лютеома беременности представляет собой большое красно-коричневое опухолевидное образование, состоящее из стероидных клеток, не содержащих липиды. Почти всегда она выявляется в третьем триместре беременности у повторнородящих и подвергается инволюции в послеродовом периоде. В 94% случаев лютеомы беременных односторонние, большие при диагностике и, как правило, солидные и четко очерченные [5, 6]. Иногда на основании данных рутинной микроскопии трудно установить диагноз. В таких случаях проводится иммуногистохимическое исследование. Стромальная лютеома и стероидно-клеточная опухоль без определенной специфики окрашиваются на альфа-ингибин, виментин, цитокератины, а опухоли из клеток Лейдига – на актин, CD 68, десмин, белок S-100, эпителиальный мембранный антиген и кальретинин.

Классификация

Стероидно-клеточные опухоли подразделяют на три подтипа в зависимости от клеточного источника [1]:

- 1) стромальная лютеома;
- 2) опухоль из клеток Лейдига;
- 3) стероидно-клеточная опухоль без определенной специфики (60% случаев).

Стромальная лютеома – это, как правило, небольшое образование, ограниченное стромой яичника и не содержащее кристаллов Рейнке, которые представляют округлые эозинофильные образования. Основным контингентом пациенток с данной патологией – женщины в постменопаузе [7, 8]. Для стромальных лютеом характерна секреция эстрогенов.

Опухоль из клеток Лейдига содержит также кристаллы Рейнке. Средний возраст пациенток с данной патологией составляет 58 лет, однако опухоль может развиваться у молодых женщин, а также у детей. В зависимости от локализации подобные новообразования подразделяют на хилусно-клеточные и нехилусные. Так, опухоли из клеток Лейдига хилусно-клеточного типа возникают в области ворот яичника, а нехилусные исходят из его стромы [9, 10]. Стероидно-клеточные опухоли без определенной специфики включают в себя крупные стромальные лютеомы или опухоли из клеток Лейдига, в которых не выявляются кристаллы Рейнке.

Стромальная лютеома и опухоль из клеток Лейдига – доброкачественные новообразования, в то время как 25–43% стероидно-клеточных опухолей без определенной специфики считаются клинически злокачественными [10, 11].

При беременности редко возникает необходимость в дифференциальной диагностике опухоли яичника. Чаще требуется дифференцировать кисту желтого тела от доброкачественной опухоли яичника во время беременности. Ключевой пункт диагностики – исчезновение кисты желтого тела при включении гемохориального типа кровообращения, то есть к 16 неделям беременности. Если яичниковое образование к указанному сроку не регрессировало, значит, имеет место опухоль, при которой может быть поставлен вопрос об оперативном лечении.

Клинический случай

Пациентка 37 лет доставлена в больницу бригадой скорой помощи с диагнозом: «Беременность 38–39 недель. Головное предлежание. Предвестники родов. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Рубец на матке после двух операций кесарева сечения. Экзогенно-конституциональное ожирение 2-й степени. Отеки беременных. Хроническая железодефицитная анемия средней степени». При поступлении в стационар женщина отмечала периодические нерегулярные схваткообразные боли внизу живота.

Из анамнеза известно, что менархе с девяти лет, менструации с незначительными болями в середине цикла и в первые дни, нарушения менструального цикла по типу метроррагий, двое самопроизвольных родов без осложнений в 2008 и 2016 гг., двое родов путем операции кесарева сечения без осложнений в 2018 и 2021 гг., проведенные в экстренном порядке из-за развития слабости родовой деятельности и отсутствия эффекта от родовозбуждения. Гормональные препараты не принимала, о данной беременности узнала на сроке 11–12 недель, в женскую консультацию обратилась на сроке 21–22 недели, первый пренатальный скрининг не проводился. Со слов пациентки, данная беременность протекала без осложнений, в гинекологический кабинет обращалась дважды – на сроке 21–22 и 32–33 недели гестации, ультразвуковые исследования без эхографических отклонений.

Следует также обратить внимание на некоторые соматофенотипические особенности пациентки: преимущественное скопление жировой ткани в верхней части туловища, индекс массы тела 37,5 кг/м², что соответствует ожирению 2-й степени, на кожных покровах – участки гиперпигментации, повышенное оволосение кожных покровов бедер и верхних конечностей, увеличение живота, периодическое чувство вздутия.

На первые сутки от момента госпитализации в связи с началом родовой деятельности и наличием рубца на матке после двух операций кесарева сечения больная была родоразрешена в экстренном порядке путем операции кесарева сечения. Проведены лапаротомия по Пфанненштилю с иссечением кожного рубца, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте по Гуса-

кову. Ревизия органов малого таза без особенностей. Увеличенных лимфатических узлов малого таза или выпота из дугласова пространства нет.

Послеоперационный период (0–4-е сутки) протекал без осложнений. В условиях послеродового отделения женщина получала антианемическую, анальгетическую терапию, проводилась профилактика тромбоэмболических осложнений. На пятые сутки в 01:30 пациентка почувствовала резкое ухудшение состояния на фоне относительного благополучия. После резкой смены положения на кровати появились жалобы на боль в животе, слабость, головокружение, озноб, липкий пот. Боль в животе нарастала. Отмечалась кратковременная потеря сознания дважды за последние два часа.

При осмотре отмечались одышка, бледность кожных покровов, акроцианоз, поверхностное дыхание, частота дыхательных движений – 26 в минуту, сатурация – 89,5%, тахикардия – до 125 ударов в минуту, артериальное давление – 70/40 мм рт. ст. Шоковый индекс, рассчитанный как соотношение частоты сердечных сокращений (уд/мин) и артериального давления (мм рт. ст.), составил 1,7, что соответствовало геморрагическому шоку 3-й степени. Пальпация области послеоперационного шва чувствительна, при бимануаль-



Рис. 1. Интраоперационно: тело матки и проекция удаленных придатков матки справа, определены расширенные сосуды



Рис. 2. Удаленный правый яичник размером 45 × 30 мм, структурно трудно дифференцируемый за счет имбибиции ткани

ном исследовании матка соответствовала состоянию на пятые сутки после родов, болезненная, в области правых придатков пальпировался болезненный, несколько увеличенный яичник. Своды влагалища нависали, тракции за шейку матки резко болезненные.

В клиническом анализе крови снижение уровня гемоглобина с 83 г/л в дородовом периоде до 50 г/л, эритроциты – $1,6 \times 10^{12}/л$, гематокрит – 16,3%, лейкоцитоз до $18,2 \times 10^9/л$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, тромбоциты – $190 \times 10^3/л$. Данные тромбоэластограммы: активированное парциальное тромбопластиновое время – 46,5^с, протромбиновый индекс – 75%, международное нормализованное отношение – 1,9. В биохимических параметрах крови снижение общего белка до 39 г/л, мочевины – до 2,2 ммоль/л. Исследование кислотно-щелочного состояния капиллярной крови: уровень лактата – 3,0 ммоль/л, насыщение кислородом крови – 88,8%, гематокрит – 17%.

Ультразвуковое исследование: эхо-признаки свободной жидкости во всех отделах брюшной полости, забрюшинном пространстве общим объемом до 2100 мл, выявлена гетерогенная экзогенная масса в проекции правого яичника размером 35 × 40 × 33 мм. На основании результатов осмотра, клиничко-лабораторных данных и заключения ультразвукографии установлено внутрибрюшное кровотечение на пятые сутки после оперативных родов путем операции кесарева сечения, геморрагический шок 3-й степени, рубец на матке после двух операций кесарева сечения. Принято решение в экстренном порядке провести срединную релапаротомию. Акушеры-гинекологи совместно с анестезиологами-реаниматологами действовали по принципу «контроля за повреждением» (damage control surgery): сдавление аорты с последующей терапией, направленной на стабилизацию основных функций организма. С помощью аппарата Cell-Saver проведена интраоперационная реинфузия крови: 2300 мл от забранных 2500 мл.

При ревизии органов брюшной полости и полости малого таза обнаружены разрыв ткани правого яичника с имбибированными краями, геморрагически пропитанная ткань с расширенными витиеватыми сосудами правых придатков, отличные от контралатеральных придатков матки (рис. 1 и 2). Источником продолжающегося активного внутрибрюшного кровотечения определен правый яичник. Перитонеальные мета-стазы не выявлены. В ходе операции установлен хирургический диагноз: «Разрыв образования правого яичника, внутрибрюшное кровотечение объемом 2500 мл». Выполнена правосторонняя аднексэктомия. Образец отправлен на срочный гистопатологический анализ. Макропрепарат яичника размером 45 × 30 мм в разрезе кистозно изменен, на разрезе с оранжевыми вкраплениями, трудно дифференцируемый за счет имбибиции ткани. На срезах видны желтоватые узелки с рассеянными очагами некроза и кровоизлияния. Гистологически диагностирована стероидно-клеточная опухоль яичника: опухоль состоит из отдельных гнезд и обширных пластов клеток с обильной светлой цитоплазмой и центрально расположенными ядрами. Опухолевые клетки без признаков выра-



женного полиморфизма, без фигур митозов. Изучена цитологическая картина опухоли: препараты окрашивали методом Паппенгейма (рис. 3–5).

Для определения генезиса опухоли проведены также иммуногистохимические реакции с моноклональными антителами фирмы Dako: цитокератин 7, 20 (СК7, СК20), панцитокератин (АЕ1/АЕ3), эпителиальный антиген (Вег-ЕР4) и виментин: опухоль окрашивается на альфа-ингибин, виментин, цитокератин. Кристаллы Рейнке не наблюдались. Иммуногистохимический анализ выявил положительную экспрессию виментина. Таким образом, окончательный диагноз определен в пользу стероидно-клеточной опухоли яичника без определенной специфики.

При контрольной ультразвукографии патологических образований в проекции малого таза не выявлено. Женщина выписана домой в стабильном удовлетворительном состоянии вместе с ребенком под амбулаторное наблюдение. Уровень общего тестостерона в первый месяц после операции в норме. От дальнейшего обследования пациентка отказалась по личным соображениям.

Обсуждение

Стромальные опухоли полового канатика составляют 5% опухолей яичников, из которых 2% имеют злокачественную природу. Частота встречаемости стероидно-клеточных опухолей – 0,1%. Преимущественно опухоли доброкачественные [13]. Ранее они были известны как липидо-клеточные. Сегодня, в соответствии с классификацией патологии Всемирной организации здравоохранения 2020 г., их называют стероидно-клеточными без определенной специфики.

В представленном клиническом случае врачи амбулаторного звена имели возможность заподозрить наличие СКО до наступления беременности при условии регулярного посещения кабинета гинеколога пациенткой и внимательного проведения клинического осмотра. Нередко размер опухоли может достигать 2–3 см, поэтому ее трудно диагностировать. Своевременное наблюдение у акушера-гинеколога, тщательно собранный медицинский анамнез, физикальный осмотр, лабораторные показатели сыворотки крови и инструментальные исследования в комплексе играют важную роль в профилактике многих заболеваний, даже самых редких. Интересно, что доброкачественные опухоли могут вести себя клинически злокачественно. СКО без определенной специфики обычно доброкачественные или с низкой степенью злокачественности, односторонние и характеризуются комплексом двух сходных по внешнему виду полигональных типов клеток [14, 15]. Они отличаются от опухолей клеток Лейдига отсутствием кристаллов Рейнке в цитоплазме. Лечение СКО хирургическое. Пациенткам с доброкачественной опухолью, локализованной в одном яичнике, следует рекомендовать одностороннюю сальпингоофоректомию [14].

Таким образом, опухоли и опухолевидные образования придатков матки представляют собой значимую проблему современной репродуктивной медицины. До сих пор отсутствует стандартизация лечебной

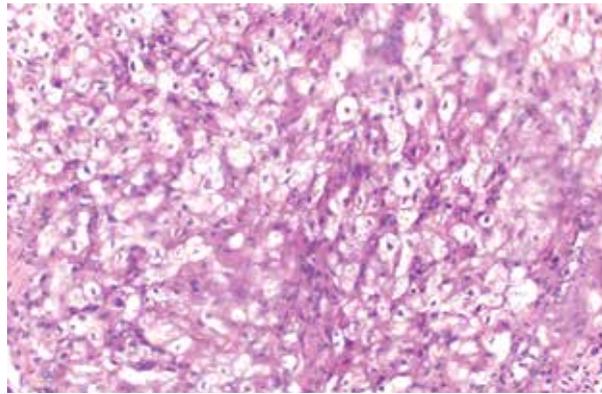


Рис. 3. Гистологический срез опухоли: эозинофильный и вакуолизированный внешний вид клеточной структуры. Кристаллы Рейнке не визуализируются

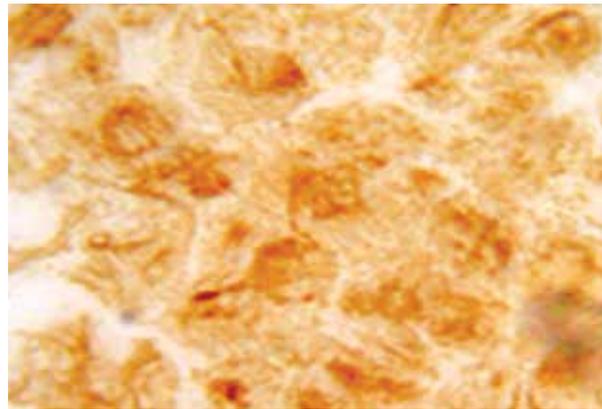


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование: скопление опухолевых клеток, положительная экспрессия виментина (900-кратное увеличение)

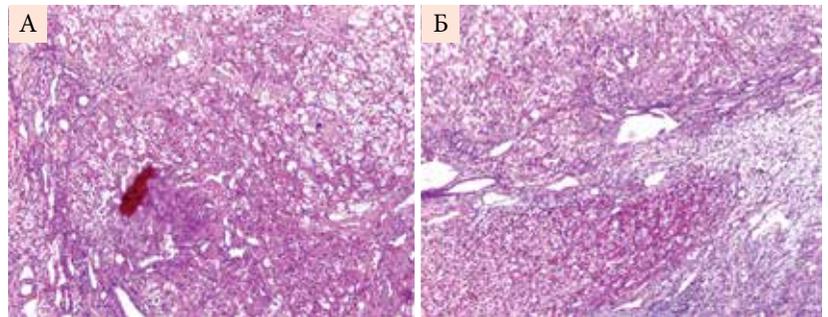


Рис. 5. Микроскопические изображения с гематоксилином и эозином: опухолевые клетки с маленькими круглыми ядрами, легкой атипией, без митоза (А). Опухолевые клетки расположены в виде диффузных столбиков или гнезд, разделенных богатой сосудистой сетью. Кристаллов Рейнке не обнаружено (В)

тактики при СКО без определенной специфики. Это обусловлено диагностическими трудностями, связанными с отсутствием специфических жалоб, часто бессимптомным течением. Как следствие – постановка ошибочного диагноза, отсутствие своевременного лечения и развитие осложнений, негативно отражающихся на репродуктивной функции и качестве жизни. Стратегия лечения основана на адекватной оценке

всех возможных неблагоприятных последствий с учетом размера опухоли, патологоанатомических результатов. Неблагоприятными прогностическими факторами для СКО без определенной спецификации являются размер опухоли свыше 7 см, наличие двух или более митозов, некроза, кровоизлияния и ядерной атипии

2-й либо 3-й степени [1]. Операции, сохраняющие фертильность, могут рассматриваться в отсутствие явных признаков злокачественности [16]. Врачам следует помнить о возможном наличии таких опухолей перед назначением терапии пациенткам с признаками вирилизации, гирсутизма, ожирения, аменореи. ❧

Литература

1. Hayes M.C., Scully R.E. Ovarian steroid cell tumors (not otherwise specified). A clinicopathological analysis of 63 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1987; 11 (11): 835–845.
2. Matemanosak P., Peeyananjarassri K., Suwanrath C., et al. Ovarian steroid cell tumor (not otherwise specified) with subsequent spontaneous pregnancy after tumor removal: a case report and literature review. *Gynecol. Endocrinol.* 2023; 39 (1): 2186138.
3. Qian L., Shen Z., Zhang X., et al. Ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified: a case report and literature review. *Mol. Clin. Oncol.* 2016; 5 (6): 839–841.
4. Matsukawa J., Takahashi T., Hada Y., et al. Successful laparoscopic resection of virilizing ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified, in a 22-year-old woman: a case report and evaluation of the steroidogenic pathway. *Fukushima J. Med. Sci.* 2020; 65 (3): 133–139.
5. Nanda A., Gokhale U.A., Pillai G.R. Bilateral pregnancy luteoma: a case report. *Oman Med. J.* 2015; 29 (5): 371–372.
6. Brar R.K., Bharti J.N., Nigam J.S., et al. Pregnancy luteoma in ectopic pregnancy: a case report. *J. Reprod. Infertil.* 2017; 18 (3): 333–335.
7. Sumanatilleke M., de Silva N.L., Ranaweera G., et al. Postmenopausal hyperandrogenism due to an ovarian sex cord-stromal tumour causing elevated dehydroepiandrosterone sulphate: a case report. *BMC Womens Health.* 2022; 22 (1): 297.
8. Sood N., Desai K., Chindris A.M., et al. Symptomatic ovarian steroid cell tumor not otherwise specified in a post-menopausal woman. *Rare Tumors.* 2016; 8 (2): 6200.
9. Qian L., Shen Z., Zhang X., et al. Ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified: a case report and literature review. *Mol. Clin. Oncol.* 2016; 5 (6): 839–841.
10. Outwater E.K., Wagner B.J., Mannion C., et al. Sex cord-stromal and steroid cell tumors of the ovary. *Radiographics.* 1998; 18 (6): 1523–1546.
11. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Богданова Е.А. и др. Клиника и диагностика доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников (аналитический обзор). *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2016; 4: 18–26.
12. Адамян Л.В., Богданова Е.А., Глыбина Т.М. и др. «Острый живот» при опухолях и опухолевидных образованиях придатков матки. *Проблемы репродукции.* 2014; 6: 49–53.
13. Punneshetty S., Sebastian A., Thomas V., et al. Malignant metastatic steroid cell tumor NOS: a rare presentation of a subtype of sex cord stromal tumor. *Gynecol. Oncol. Rep.* 2023; 46: 101169.
14. Черепанова Е.В., Лактионов К.П., Анурова О.А., Зотиков А.И. Клинико-морфологические особенности стероидно-клеточных опухолей яичников. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2011; 4: 68–71.
15. Tan E.C., Khong C.C., Bhutia K. A rare case of steroid cell tumor, Not Otherwise Specified (NOS), of the ovary in a young woman. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2019; 2019: 4375839.
16. Lin M., Bao K., Lu L., et al. Ovarian steroid cell tumors, not otherwise specified: analysis of nine cases with a literature review. *BMC Endocr. Disord.* 2022; 22 (1): 265.

Steroid Cell Tumors of the Ovaries. Diagnostic Difficulties

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1, 2, 3}, A.V. Bullikh, PhD⁴, K.I. Burdzhaliyeva⁵, N.O. Tarbaya⁴

¹ Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

⁴ Medsi Group of Companies

⁵ Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow

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

Almost 60% of all steroid-cell tumors are classified as unspecified, without specific characteristics, and account for less than 0.1% of all ovarian neoplasms. Many of them are hormonally active and cause clinical manifestations to varying degrees. Tumors mainly (90%) consist of cells similar to cells secreting steroid hormones. A case of histological finding of a rare ovarian formation in a 37-year-old pregnant woman with high fertility is presented. The material was obtained during an emergency relaparotomy after the third cesarean section operation. This pregnancy was the sixth spontaneous one. The satisfactory condition of the patient on the fifth day after operative delivery deteriorated sharply to severe. Intraoperative revision of the pelvic organs revealed a rupture of the formation of the right ovary with signs of ongoing intra-abdominal bleeding. There are orange inclusions in the stroma of the right ovary. Ovarian tissue and fallopian tube are represented by expanded ornate vessels, different from the contralateral appendages of the uterus. Histopathological examination of the tissues of the affected ovary showed a picture of a steroid-cell tumor without a specific specificity.

Keywords: steroid-cell ovarian tumor, fertility, pregnancy

ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ

Импланон НКСТ®
этоногестрел · имплантат · 68 мг

в России контрацептивный
имплантат, содержащий
этоногестрел^{1,2}

>99% Эффективность **>99%**
в течение 3 лет^{2,3}
(индекс Перля
составил 0,00*)

**Благоприятный
профиль
безопасности²**

**Быстрое
восстановление
нормального
овуляторного
менструального цикла
после удаления²**

**Возможность
удалить в любой
момент по
желанию женщины²**



ДИ - достоверный интервал; *95% ДИ: 0,00 - 0,14; Список литературы: 1. <https://doi.org/10.1093/oxford/obo.GRL.S3.0338>; 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства ИМПЛАНОН НКСТ®, 3. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. Contraception. 2011; 83: 397-404.

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ИМПЛАНОН НКСТ® (этоногестрел). ПОКАЗАНИЯ: Контрацепция. Эффективность и безопасность применения препарата подтверждены у женщин в возрасте от 18 до 40 лет. Ключевая информация по безопасности: ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: беременность (в том числе предпологаемая); тромбоз артериальный и венозный и тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз, тромбоз глубоких вен, тромбозы легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические cerebrovasкулярные нарушения); наличие антител к фосфолипидам - мигрень с очаговой неврологической симптоматикой; рак молочной железы в настоящее время или в анамнезе; доброкачественные или злокачественные опухоли печени в настоящее время или в анамнезе; тяжелые формы заболеваний печени (до нормализации функциональных проб печени); в том числе желтуха, врожденные гипербилирубинемии, в том числе в анамнезе; неконтролируемая артериальная гипертензия; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности имплантата с этоногестрелом у девочек-подростков до 18 лет); кровотечения из влагалища любой этиологии; гиперчувствительность к этоногестрелу или/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: состояние, предшествующее тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия, осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, обширные травмы); сахарный диабет (в том числе сахарный диабет с диабетической ангиопатией, наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальным тромбозам, в том числе недостаточность протеина С, недостаточность протеина S, недостаточность антитромбина III); заболевания печени легкой и средней степени тяжести при нормальных показателях функциональных проб печени; терапия антикоагулянтами; тяжелая депрессия; хламидиоз, в том числе и в анамнезе. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Рак молочной железы. Риск у женщин, применяющих методы контрацепции, содержащие только гестагены, возможно, аналогичен риску при применении КОК. Заболевания печени. В случае возникновения острых или обостренных хронических заболеваний печени женщины следует обратиться к специалисту для обследования и консультации. Тромбоз и другие сосудистые расстройства. Существует связь между применением КОК (эстроген + прогестаген) и увеличением частоты развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ, тромбоз глубоких вен и тромбозы легочной артерии) и артериальной тромбоэмболии (АТЭ, инфаркт миокарда или ишемический инсульт). Уменьшение значимости этих результатов в отношении этоногестрела (биологически активного метаболита дезогестрела), используемого в качестве контрацептивного гормонального средства, в отсутствие эстрогенного компонента неизвестно. Не выявлено увеличения риска возникновения ВТЭ или АТЭ у женщин, применяющих имплантат. Женщины с тромбозом легочной артерии и заболеваниями в анамнезе должны быть предупреждены о возможности их рецидива. Имплантат следует удалить в случае подтвержденного тромбоза. Рассмотреть вопрос об удалении имплантата в случае длительной иммобилизации вследствие спондилолистеза, вмешательства, травмы или заболевания. Артериальная гипертензия. Если в период применения препарата Импланон НКСТ® развивается стойкая артериальная гипертензия или значительно повышенное артериальное давление не считается адекватно в ответ на проводимую гипотензивную терапию, следует удалить имплантат. Влияние на углеводный обмен. Применение контрацептивов, содержащих прогестаген, может оказывать влияние на инсулинорезистентность и на толерантность к глюкозе. Поэтому женщины с сахарным диабетом должны находиться под тщательным наблюдением врача в первые месяцы применения препарата Импланон НКСТ®. Хламидиоз. Иногда может возникать хламидиоз, в особенности у женщин с хронической беременностью. Масса тела. Контрацептивное действие препарата связано с концентрацией этоногестрела в плазме крови, которая в обратно пропорциональной зависимости связана с массой тела и снижается с течением времени после введения препарата. Нельзя исключать, что контрацептивный эффект такового же в течение третьего года применения препарата может быть ниже, чем у женщин с нормальной массой тела, поэтому врачу, возможно, следует предупредить более раннюю замену имплантата у женщин с избыточной массой тела. Осложнения при введении. Перемещение имплантата в рубец относительно места введения. Редко сообщалось об имплантатах, расположенных в сосудах артерий конечности и легочной артерии. Если в любой момент времени не удалось пальпировать имплантат, то необходимо опровергнуть его местоположение и рекомендовать его удаление. Если имплантат не удален, то контрацепция и риск неблагоприятных эффектов, связанных с прогестагеном, могут сохраняться сверх времени, желаемого женщиной. В результате местного воспаления или если имплантат введен не в соответствии с инструкцией, может произойти эритема имплантата. Киста яичников. Может происходить рост фолликулов, обычно подобный фолликулу, развивающемуся спонтанно и часто бессимптомно, в некоторых случаях отмечается легкая боль внизу живота. Внематочная беременность. Продолжение внематочной беременности традиционными препаратами, содержащими контрацептивными гормональными средствами не столь эффективно, как при применении КОК, что связано с частым возникновением овуляций во время применения этих методов. Несмотря на то, что препарат Импланон НКСТ® подавляет овуляцию, в случае наличия женщины внематочной или более тяжелой при дифференциальной диагностике следует учитывать риск внематочной беременности. Наружная поликистозная яичников. Подавление настроения и депрессия - известные неблагоприятные реакции при применении контрацептивных гормональных препаратов. Депрессия может быть тяжелой и является известным фактором риска суицидального поведения и суицида. Другие состояния. Сообщалось о состоянии: желтуха и/или зуд, связанные с холестазом; образование желчных камней; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; коронарный Сиддхартма; герпес во время беременности; потеря слуха, связанная с отосклерозом (наследственный) ангионевротический отек, но связь с применением прогестагена не была установлена. Медицинские обследования/консультации. Перед началом применения или перед заменой препарата Импланон НКСТ® следует ознакомиться с анамнезом женщины (включая семейный анамнез) и исключить беременность. Рекомендуются, чтобы женщины через 3 месяца после введения препарата Импланон НКСТ® посетили врача для медицинского осмотра. Частоту и характер дальнейших периодических медицинских осмотров устанавливает индивидуально (не реже 1 раза в 6 месяцев). Препарат Импланон НКСТ® не защищает от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем. Снижение эффективности при совместном применении с другими лекарственными препаратами. Эффективность препарата может быть снижена при применении препарата в сочетании с другими лекарственными препаратами. Изменения характера кровянистых выделений. Изменения частоты отсутствия, менее или более частые, или продолжительные, интенсивности (уменьшение или увеличение) или длительности кровотечения. Лабораторные показатели. Может оказывать влияние на некоторые лабораторные показатели. Информация при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ). Импланон НКСТ® безопасен при проведении МРТ. Наружные целостности или формы имплантата, находящегося в тканях плеча пациентки. Скорость высвобождения этоногестрела может немного увеличиваться. После того как имплантат был удален, необходимо убедиться, что удален весь имплантат. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Изменения характера менструальных выделений. Изменения частоты кровянистых выделений (более частые или более длительные кровотечения). В клинических исследованиях изменение характера кровянистых выделений из влагалища было наиболее частой причиной для прекращения применения имплантата (примерно 19%). Нежелательные эффекты с частотой чаще, чем 1/100: вагинальная инфекция (вульвовагинит); головная боль; акне; болезненность в молочных железах; боль в груди; нерегулярные менструации; увеличение массы тела; чаще 1/100: повышение аппетита; эмоциональная лабильность; депрессия; нервозность; снижение libido; головокружение; крапивница; боль в ягодице; тошнота; вступительная боль; зуд; боль в спине; артрит; боль в месте расположения имплантата; реакция в месте расположения имплантата; утомляемость; гриппоподобное состояние; боль, снижение массы тела; чаще 1/1000: фарингит; онихия; инфекция мочевого пузыря; зуд; уретрит; диспепсия; реакция гиперчувствительности к любому компоненту препарата; тревога; бессонница; мигрень; сонливость; рвота; запор; диарея; гингивит; сыпь; зуд; боль в спине; артрит; мигрень; светлоточувствительная боль; дисурия; выделения из влагалища; дискомфорт в области вульвы и влагалища; галакторея; увеличение молочных желез; зуд в области вульвы и влагалища; гингивит; отек. Анафилактические реакции, крапивница и ангионевротический отек (или его более тяжелые формы) могут быть более тяжелыми наследственными ангионевротическими отеками. Введение и удаление имплантата может вызвать некоторые воспалительные реакции, например артериальную гипотензию, снижение артериального давления, головокружение или обморок, образование кровянистых, воспалительных местное раздражение, боль или зуд. В месте расщепления может развиваться фиброз, образование рубца или развитие абсцесса. Парестезии или подобные ей явления. Выпадение или миграция имплантата, в том числе редко в грудную стенку. В редких случаях имплантат был обнаружен в сосудистой сети, включая легочную артерию (боль в груди) или/или одышка или отсутствие симптомов. Необходимо инструкцию может привести к неправильному введению, затруднению при локализации или сложному удалению имплантата. Регистрационный номер: ENC-EG-0059-RU. Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. ООО «ОРГАНОН» не рекомендует применять упомянутые препараты способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



Нео-Пенотран® Форте

метронидазол 750 мг + миконазол 200 мг⁴



ЭКСПЕРТ^{3,6,7} В ТЕРАПИИ вагинальных инфекций

Первая линия терапии вагинальных инфекций и дисбиоза влагалища^{3,6,7}

- Широкий спектр действия¹
- Предотвращает рецидивирование, разрушая биопленки^{2,5}
- Метронидазол и миконазол включены в Федеральные клинические рекомендации по лечению ВВИ^{3,6,7}

1. Мелевникова Е. А., Абзарова П. В., Бривкина Т. В. и др. Генитальные инфекции и локальные препараты комплексного действия. Гинекология. 2014; 5: 43–47.
2. О чем задумал женщина? Дисбактериоз и репродуктивное здоровье: информационный бюллетень / М. Р. Оразов, Ю. А. Брлик; под ред. В. Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2019. – 24 с.
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, вызванных дрожжевыми грибками из рода Candida (издание 2). Москва, 2019 г., РЧА.
4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нео-Пенотран® Форте. -ТСР-005150/09/07/012.
5. S. Gidycz et al., В. Zlotnick et al., Miconazole as the active ingredient of vaginal inserts: an analysis of efficacy, safety and quality of life. Contraception 2014; 89: 4–9.
6. Клинические рекомендации: Аутоэррозия и гинекитоз, 4-е изд., перераб. и доп., под ред. Т. М. Самойловой, В. И. Серова, Г. Т. Сулик. – М.: МЕДИАР-Медиа, 2013.
7. Клинические рекомендации «Вагинальный вагиноз». Общероссийская общественная организация Российской общества дерматологов и косметологов, МЭРБ, 2021.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА НЕО-ПЕНОТРАН® ФОРТЕ
Регистрационный номер: ЛСР-006559/09-170809. ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ НЕО-ПЕНОТРАН® ФОРТЕ.

Международное непатентованное название или группировочное название: Метронидазол + Миконазол. Лекарственная форма: Суппозитории вагинальные. **Состав.** Каждый вагинальный суппозиторий содержит: активные вещества: 750 мг метронидазола (микронизированный) и 200 мг миконазола нитрата (микронизированный); вспомогательные вещества: 1350 мг лигнелоса 3.05. Фармакопедагогическая группа: Противомикробное комбинированное средство (противогрибковое и противопаразитарное средство) и противогрибковое средство. **Код АТХ:** G01AA20. **Показания и применение:** вагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз, трихомонадный вагинит, вагиниты, вызванные смешанными инфекциями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к активным компонентам препарата или их производным, первый триместр беременности, порфирия, эпилепсия, тяжелые нарушения функции печени, пациенты в возрасте до 18 лет в связи с недостаточностью данных о применении в данной возрастной категории, дети-подростки. **Способ применения и дозы:** интравагинально. По 1 вагинальному суппозиторию вводить глубоко во влагалище в течение 7 дней на ночь. При рецидивировании вагинита или вагинитов, связанных с другим видом лечения, Нео-Пенотран® Форте следует применять в течение 14 дней. **Побочные действия:** в редких случаях могут наблюдаться аллергические реакции (кожная сыпь) и побочные действия, в частности боль в животе, головная боль, раздражение влагалища (жжение, зуд). **Местные реакции:** миконазол нитрат может вызывать раздражение влагалища (жжение, зуд), как и при интравагинальном применении любых других противогрибковых препаратов на основе пролонгированного имидазола (2–6%). При сильном раздражении лечение следует прекратить. Системные побочные эффекты возникают очень редко, особенно при вагинальной абсорбции: уровень метронидазола в плазме очень низкий. **Взаимодействие, связанное с системной абсорбцией метронидазола относится к:** аллергическим реакциям (редко), тахикардия, эпилепсия, изменения психики (трепетливость, забывчивость, нарушение концентрации внимания), сонливость, диарея, запор, головноемушение, тошнотная боль, потеря аппетита, головная боль, рвота, боли или слезы в носу, изменение вкуса (редко), сухость во рту, металлический или неприятный привкус, повышенная утомляемость.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ООО «Ацино Рус», Россия, 129110, г. Москва, проспект Олимпийский, дом 16, строение 5, этаж 6, помещение 1.

Тел. +7 (495) 502-92-47

e-mail: medinfo_rus@acino.swiss, safety_rus@acino.swiss, quality_rus@acino.swiss



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ