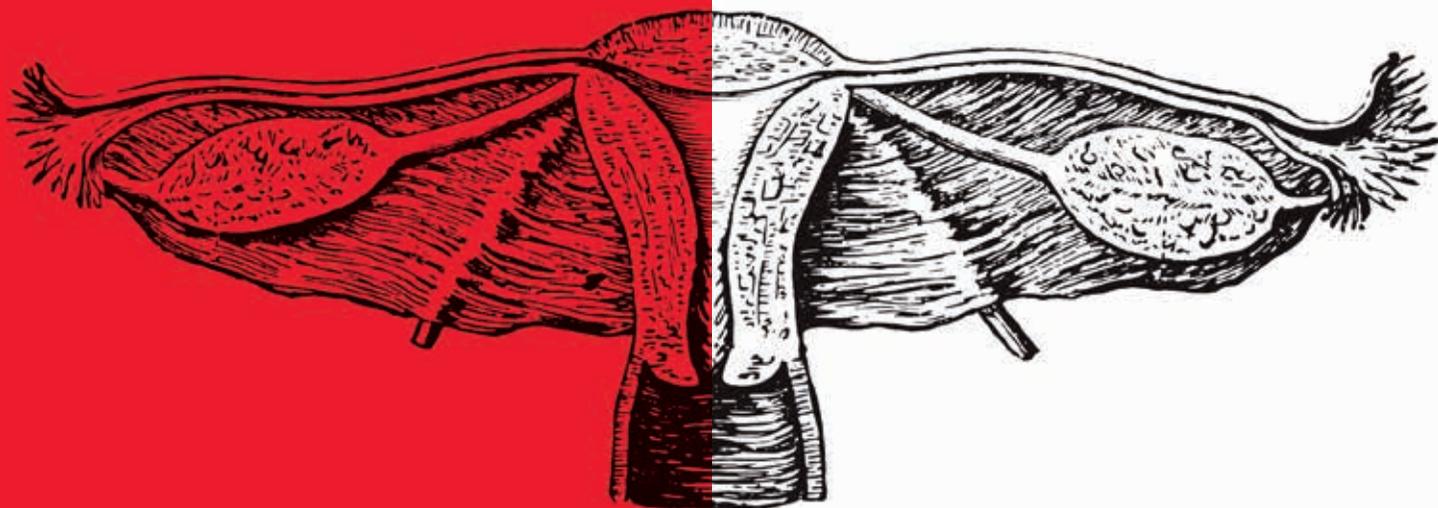


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **22** **ТОМ 16**
2020



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ №2

Профессор В.Ф. БЕЖЕНАРЬ
об организации помощи
беременным с COVID-19
в Санкт-Петербурге

6

Гормональная терапия:
принципы назначения
женщинам старшего
возраста

14

Перспективы
использования
фитоэстрогенов
в гинекологии

30



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

23-25 НОЯБРЯ 2020

Москва, площадь Европы, 2
«Рэдиссон Славянская»
Гостиница и Деловой Центр



- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Ассоциация анестезиологов-реаниматологов Российской Федерации
- Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов»



XIII ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И НЕОНАТОЛОГИИ

В основе **научной программы** мероприятия лежит решение задач по оказанию своевременной и качественной медицинской помощи женщинам во время беременности и в процессе родов, а также детям в период новорожденности.

На конгресс **приглашаются** врачи анестезиологи-реаниматологи, неонатологи, акушеры-гинекологи, трансфузиологи, заведующие отделениями и руководители учреждений родовспоможения, перинатальных центров, организаторы здравоохранения, ординаторы, аспиранты, студенты и другие специалисты, работающие в области перинатальной медицины. Также приглашаем **принять участие** в работе конгресса сотрудников профессиональных сообществ и благотворительных фондов и просто неравнодушных к тематике мероприятия.

Конгресс мультидисциплинарный – на одной площадке имеют возможность встретиться эксперты различных и в то же время связанных между собой медицинских направлений в области **здоровья матери и ребёнка**.

За годы существования конгресс стал своего рода катализатором развития перинатальной медицины.

В дни проведения конгресса будет организована выставочная экспозиция ведущих отечественных и зарубежных фармацевтических компаний. Также будут представлены новые разработки в области медицинских препаратов и техники.

Руководители конгресса:

Е.Н. Байбарина

директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, профессор, д.м.н.

Д.Н. Дегтярев

зам. директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор, д.м.н.

Г.Т. Сухих

директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, академик РАН

А.В. Пырегов

директор Института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н.

Контакты

По вопросам участия

Телефоны оргкомитета

+7 (495) 438-27-05, 438-25-00,
438-33-10, 438-23-88, 438-75-83

Неонатология:

Дегтярев Дмитрий Николаевич

d_degtyarev@oparina4.ru

Ионов Олег Вадимович

o_ionov@oparina4.ru

Анестезиология:

Пырегов Алексей Викторович

a_pyregov@oparina4.ru

По вопросам участия в конкурсе

молодых ученых:

Зубков Виктор Васильевич

v_zubkov@oparina4.ru

По вопросам регистрации участников

и получения тезисов:

Скибин Николай

reg@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)

моб.: +7 (929) 646-51-66

По вопросам бронирования гостиниц:

Лазарева Елена

hotel@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 119)

моб.: +7 (926) 095-29-02

По вопросам участия в выставке:

Князева Анастасия

Менеджер проекта

knyazeva@mediexpo.ru

+7 (495) 721-88-66 (доб. 112)

моб.: +7 (926) 611-23-94

Анастасия Осипова

Менеджер по работе с клиентами

osipova@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 114)

моб.: +7 (926) 216-73-76

Аккредитация СМИ:

Ольга Еремеева

pr@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 125)

моб.: +7 (926) 611-23-59

Реклама



МЭ МЕДИ Экспо

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

Эффективная фармакотерапия. 2020.
Том 16. № 22.
Акушерство и гинекология

ISSN 2307-3586

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

Руководитель проекта
«Акушерство и гинекология»
О. ГОРШКОВА
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2020.
Volume 16. Issue 22.
Obstetrics and Gynecology

ISSN 2307-3586

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

Advertising Manager
‘Obstetrics and Gynecology’
O. GORSHKOVA
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. 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,
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

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

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. 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,
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

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. 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. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

О.А. КИСЕЛОВА

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

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

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН, И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

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

Photography Ye. DEYKUN, I. LUKYANENKO

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор В.Ф. БЕЖЕНАРЬ:
«Медицинская помощь беременным с COVID-19
в Санкт-Петербурге оказывалась на высочайшем уровне» 6

Клинические исследования

Е.Л. ХАЗОВА, Т.В. НОВИКОВА, Е.Н. БЕЛЯЕВА,
Е.С. ШЕЛЕПОВА, В.Н. КУСТАРОВ
Взаимосвязь уровней кальцидиола в крови матери
в третьем триместре беременности и новорожденного 10

Лекции для врачей

И.В. КУЗНЕЦОВА
Гормональная терапия в переходном периоде жизни
женщины 14

В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, П.М. ПАЛАСТИН, Э.К. ДЕРИЙ,
Ш.М. АЖИМОВА, О.А. ИВАНОВ
Роль маркеров дисфункции соединительной ткани
в хирургическом лечении пролапса тазовых органов 24

О.В. ФИЛИПPOBA
Фитоэстрогены: перспективы применения 30

Ю.К. ГУСАК, В.Г. ЧИКИН, А.В. ХОВАНОВ,
А.В. НОВИКОВА, Н.Ю. ГУСАК
Аntenatalная гибель плода: клинико-биохимические
параллели и особенности родоразрешения 38

Медицинский форум

Терапия мастопатии и снижение риска рака молочной
железы: есть ли связь? 44

Contents

People. Events. Dates

Professor V.F. BEZHENAR:
'Medical Care for Pregnant Women with COVID-19
in Saint Petersburg was at the Highest Level'

Clinical Studies

E.L. KHAZOVA, T.V. NOVIKOVA, E.N. BELYAEVA,
E.S. SHELEPOVA, V.N. KUSTAROV
Relationship of the Calcidiol Level in a Pregnant Woman
in the Third Trimester and Her Newborn

Clinical Lectures

I.V. KUZNETSOVA
Hormone Therapy in the Transition Period
of a Woman's Life

V.F. BEZHENAR, P.M. PALASTIN, E.K. DERY,
Sh.M. AZHIMOVA, O.A. IVANOV
Role of Connective Tissue Dysfunction Markers
in Surgical Treatment of Pelvic Prolapse

O.V. FILIPPOVA
Phytoestrogens: Prospects of Use

Yu.K. GUSAK, V.G. CHIKIN, A.V. KHOVANOV,
A.V. NOVIKOVA, N.Yu. GUSAK
Antenatal Fetal Death: Clinical and Biochemical Parallels
and Features of Delivery

Medical Forum

Therapy of Mastitis and the Decrease of Breast Cancer Risk:
is There Any Connection?



28–30 СЕНТЯБРЯ 2020 ГОДА
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»



XXI ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени
академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Российское общество акушеров-гинекологов

Лига акушерок России

Конгресс-оператор
ООО «МЕДИ Экспо»

Подробнее на сайтах
www.mother-child.ru,
www.mediexpo.ru

Участие в научной программе
форума «Мать и Дитя»:

Баранов Игорь Иванович

e-mail: i_baranov@oparina4.ru
тел.: +7 (495) 438-94-92

По вопросам участия в выставке:

Романова Анна

e-mail: romanova@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (109)
моб.: +7 (926) 612-48-79

По вопросам спонсорского участия:

Князева Анастасия

e-mail: knyazeva@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (112)
моб.: +7 (926) 611-23-94

Менеджер проекта:

Ранская Светлана

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

Регистрация участников:

менеджер по работе с участниками

Скибин Николай

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

Бронирование гостиниц,

авиа- и ж/д билетов:

менеджер по бронированию

Лазарева Елена

e-mail: hotel@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)
моб.: +7 (926) 095-29-02

Аккредитация СМИ:

менеджер по маркетингу

Еремеева Ольга

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

Профессор В.Ф. БЕЖЕНАРЬ: «Медицинская помощь беременным с COVID-19 в Санкт-Петербурге оказывалась на высочайшем уровне»



Во время беременности женщина особенно уязвима к респираторным вирусным инфекциям, в том числе коронавирусу. Каковы особенности тактики ведения беременности при COVID-19? Может ли COVID-19 негативно сказаться на здоровье ребенка? Как была организована помощь беременным с коронавирусной инфекцией в Санкт-Петербурге? Об этом и многом другом в интервью с главным внештатным акушером-гинекологом Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, заведующим кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, руководителем клиники акушерства и гинекологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессором Виталием Федоровичем БЕЖЕНАРЕМ.

– Виталий Федорович, прошло чуть более месяца с момента вашего назначения главным акушером-гинекологом Санкт-Петербурга. Одной из основных задач на этом посту вы назвали борьбу с распространением коронавирусной инфекции в родильных домах. Какие противоэпидемические мероприятия были проведены?

– Служба родовспоможения Санкт-Петербурга, отдел по организации медицинской помощи матерям и детям Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга работают все это время с огромным напряжением и весьма динамично реагируют на ситуацию, которая меняется день ото дня. В условиях пандемии в первую очередь важна организация противоэпидемических мероприятий, на чем и был сделан акцент с первых дней начала борьбы с коронавирусной инфекцией. Благодаря консолидации усилий медицинских чиновников и профессионального сообщества

акушеров-гинекологов удалось быстро определить перечень противоэпидемических мероприятий в новой ситуации и, самое главное, обозначить маршрутизацию беременных, рожениц, родильниц и новорожденных в Санкт-Петербурге. Уже 31 марта Комитет по здравоохранению издал распоряжение «Об организации медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“ и новорожденным по профилю „неонатология“ в связи с угрозой распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Санкт-Петербурге». На основании этого документа специалисты работают все это время, и работают, к счастью, весьма успешно.

Уже 14 апреля были выпущены первые в России профессиональные рекомендации по оказанию медицинской помощи беременным в условиях пандемии COVID-19. Это также стало результатом сплоченных действий рабочей группы специали-

стов по акушерству и гинекологии при Межведомственном городском координационном совете по противодействию распространению в Санкт-Петербурге новой коронавирусной инфекции (COVID-19), созданном по инициативе правительства Санкт-Петербурга.

– Как была организована работа роддомов?

– В Санкт-Петербурге сегодня функционируют 19 родовспомогательных учреждений: 12 родильных домов, подчиненных Комитету по здравоохранению города (11 – второго уровня и один – 3А уровня), два федеральных перинатальных центра 3Б уровня, три федеральных учреждения второго уровня и два частных роддома. В условиях пандемии было принято абсолютно оправданное решение о перепрофилизации под лечение беременных с коронавирусной инфекцией учреждения, наиболее приспособ-



Актуальное интервью

бленного для оказания специализированной медицинской помощи инфицированным пациенткам. Им стало акушерское отделение клинической городской инфекционной больницы имени С.П. Боткина. Сотрудники этой больницы действительно работают в чрезвычайно сложных условиях и оказывают помощь женщинам в наиболее тяжелом состоянии. В связи с растущим числом заболевших потребовалось выделить дополнительные койки для оказания медицинской помощи беременным с легкой формой течения инфекции. Для этого в самые короткие сроки (практически за неделю), несмотря на то что требовалось решить целый ряд организационных, технических вопросов и провести лицензирование, был перепрофилирован родильный дом № 16. Он также функционирует в качестве COVID-центра для беременных и рожениц.

Надо отметить, что в условиях нарастания числа пациенток практически ни одно родовспомогательное учреждение не избежало необходимости оказывать медицинскую помощь беременным и роженицам с COVID-инфекцией. Это обстоятельство связано, безусловно, с объективными трудностями в диагностике заболевания, особенно в первые недели борьбы с ним. Конечно, потребовалось провести ряд организационных и технических мероприятий по разделению потоков пациенток в родильных домах для обеспечения петербурженок медицинской помощью в строгом соответствии с нормами и распоряжениями Роспотребнадзора.

Следует обратить внимание на то, что в Санкт-Петербурге не возникло ни одной ситуации среди акушеров-гинекологов, неонатологов, среднего и младшего медицинского персонала, которая бы заставила нас стыдиться за морально-нравственное поведение наших коллег и их профессиональное отношение к делу. Медицинская помощь всегда оказывалась на высочайшем уровне, несмотря на порой тяжелое течение инфекции у пациенток.

– Случались ли перебои с обеспечением сотрудников медучреждений средствами индивидуальной защиты?

– Обеспечение сотрудников средствами индивидуальной защиты – приоритетная задача администрации родильных домов. Кроме того, этот вопрос находится на постоянном контроле правительства Санкт-Петербурга. Хочу подчеркнуть, что губернатор Санкт-Петербурга Александр Дмитриевич Беглов лично уделяет огромное внимание организации оказания медицинской помощи беременным жительницам нашего города. Он также курировал открытие центров, оказывающих помощь больным с коронавирусной инфекцией. Это о многом говорит.

– Сколько случаев заболеваемости коронавирусной инфекцией среди беременных зарегистрировано в Санкт-Петербурге?

– Первый случай заражения коронавирусом беременной зафиксировали в Петербурге в конце марта. Сначала динамика прироста заболевших была незначительная, но с конца апреля ситуация стала ухудшаться. Однако, говоря о числе случаев, сложно назвать точные цифры, поскольку статистика меняется ежедневно. Так, на 9 июня COVID-19 подтвержден у 280 беременных, рожениц и родильниц. В Санкт-Петербурге все это время очень четко работает городская акушерский дистанционный консультативный центр на базе родильного дома № 18. Проводится мониторинг ситуации по каждой пациентке, организована система дистанционного телекоммуникационного консультирования с федеральным центром в наиболее сложных клинических ситуациях, функционирует мультидисциплинарный консиллиум.

У подавляющего числа беременных, к счастью, заболевание протекает в легкой форме, и сегодня мы осторожно можем говорить о плато заболеваемости в Санкт-Петербурге. К огромному сожалению, несмотря на действительно героические усилия коллег акушеров-гинекологов,

анестезиологов, хирургов, не удалось избежать и нескольких смертельных исходов тяжелой инфекции в нашем городе.

– Можно ли говорить о том, что беременные физиологически предрасположены к инфицированию COVID-19?

– Пока информация из опубликованных научных отчетов о предрасположенности беременных к COVID-19 ограничена. Возможно, иммунологические и физиологические изменения, происходящие при беременности, могут увеличить восприимчивость к COVID-19. Получено несколько сообщений о случаях преждевременных родов у женщин, заболевших COVID-19 в период беременности. Пока не ясно, как это связано с материнской инфекцией. Тяжесть состояния при COVID-19 определяется степенью респираторного дистресс-синдрома и пневмонией. Внебольничные пневмонии относятся к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний, являются второй по частоте причиной госпитализации и самой распространенной инфекционной причиной смерти. Согласно данным зарубежных эпидемиологических исследований, заболеваемость внебольничными пневмониями у взрослых (≥ 18 лет) колеблется в широком диапазоне: от 1–11,6% у лиц молодого и среднего возраста до 25–44% в старших возрастных группах. В США внебольничные пневмонии ежегодно переносят 5–6 млн человек, из них более 1,5 млн нуждаются в госпитализации.

– Есть ли особенности течения заболевания у беременных?

– Специфических клинических проявлений COVID-19 у беременных не зарегистрировано. Критерии постановки диагноза, особенности клинического течения, осложнения не отличаются от таковых у других категорий взрослого населения соответствующего возраста. Обследование беременных с COVID-19 проводится так же, как и других взрослых

Актуальное интервью

пациентов с COVID-19. При необходимости применения рентгенологических методов диагностики (обзорной рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной клетки) используют средства защиты плода от радиационного излучения. Специальное акушерское обследование выполняется в полном объеме соответственно гестационному сроку.

– Какие осложнения беременности наблюдаются при коронавирусной инфекции?

– Согласно статистике, порядка 10% беременностей у женщин с COVID-19 осложняются синдромом задержки развития плода. Ключевая же опасность для новорожденных – гипоксия у матери, 10% малышей могут получить осложнения из-за тяжелого течения болезни у мамы, даже если сами не будут заражены.

Вместе с тем на текущий момент сведения о рисках COVID-19 на фоне беременности крайне ограничены. Беременные должны находиться под динамическим наблюдением, так как относятся к группе риска тяжелого течения любых вирусных заболеваний, в том числе вызванных другими вирусами из линии BetaCoV. Я уже говорил о распространенности пневмоний инфекционной этиологии и высокой смертности от них у беременных. Тем не менее, согласно доступной на сегодняшний день информации, нельзя утверждать, что беременность сама по себе – фактор риска тяжелого течения COVID-19. Однако известно, что риск развития тяжелых форм коронавирусной инфекции выше у беременных с соматическими заболеваниями: хроническими заболеваниями легких, в том числе бронхиальной астмой средней и тяжелой степени тяжести, значимыми заболеваниями сердца, ослабленным иммунитетом, включая состояния после лечения онкологических заболеваний, тяжелым ожирением (индекс массы тела > 40 кг/м²), сахарным диабетом, хронической болезнью почек, заболеваниями печени, антифосфолипидным синдромом.

– Может ли коронавирус передаваться плоду и влиять на его развитие?

– Судя по основным имеющимся сегодня данным, коронавирус от матери к ребенку внутриутробно не передается. В двух известных случаях, когда у новорожденных нашли COVID-19, дети, вероятнее всего, не были изолированы от зараженных матерей, то есть получили вирус сразу после рождения, но не внутриутробно.

Однако есть публикации о выявлении у новорожденных антител IgM через два часа после родов, хотя обычно они появляются в организме через три – семь дней после заражения. При этом анализы мазка давали отрицательный результат на коронавирус как через два часа, так и через 16 дней после рождения. Надо отметить, что антитела IgM не преодолевают плацентарный барьер, то есть их мог выработать только сам плод в ответ на передачу инфекции. Впрочем, выводы не окончательные. Специалисты полагают, что могут быть открытия, связанные со свойствами плаценты.

Известен также случай, произошедший за рубежом, когда женщине 41 года с диагнозом COVID-19 из-за ухудшения ее состояния сделали кесарево сечение, родился живой доношенный ребенок, которого сразу же изолировали. Тест на коронавирус у новорожденного был отрицательный, антител в крови не обнаружено, но уже через 16 часов после родов тест на COVID-19 оказался положительным. Антитела в крови ребенка появились лишь на пятые сутки жизни. Этот случай настораживает специалистов: условия операционной были стерильны, возможно, речь идет о вертикальной передаче инфекции от матери к плоду.

Резюмируя, можно сказать, что вопрос о передаче COVID-19 от матери ребенку остается открытым: большинство данных говорят в пользу невозможности внутриутробной передачи инфекции, но, как вы видите, есть настораживающий прецедент. Кроме того, неясна ситуация с антителами IgM у новорожденных – они

выработали их в ответ на заражение или все же получили через плаценту, что до сих пор считалось невероятным.

– Как обстоит дело с плановой помощью пациенткам, не страдающим коронавирусной инфекцией?

– Это очень важный вопрос, внимание к которому приковано со стороны тысяч специалистов и, самое главное, больных, чьи планы на оказание высокотехнологичной медицинской помощи были нарушены в связи с эпидемической обстановкой. Хочу подчеркнуть, что на период пандемии плановая медицинская помощь была существенно сокращена, но ни на минуту не прекращалась. Например, в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете имени И.П. Павлова, несмотря на выделение более 300 коек для лечения инфицированных COVID-19, продолжали оказывать высокотехнологичную медицинскую помощь по большинству направлений.

С целью охраны репродуктивного здоровья, недопущения роста криминальных абортотворений среди несовершеннолетних, поздних прерываний беременности в условиях ограничительного режима и необходимости соблюдения мер по снижению рисков распространения COVID-2019 был внедрен алгоритм медицинского сопровождения несовершеннолетних на этапе принятия решения о репродуктивном выборе для обеспечения юных беременных исчерпывающей информацией о состоянии и перспективах своего здоровья, создания условий для ответственного репродуктивного выбора, организации возможности психологического сопровождения, в том числе в формате круглосуточного телефонного консультирования.

В последнюю неделю в регионах страны, где эпидемическая ситуация нормализуется, объем данной медицинской помощи начинают восстанавливать, естественно, с соблюдением всех требуемых профилактических мероприятий. 📍

XXVI

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВОЧНОЙ ЭКСПОЗИЦИЕЙ

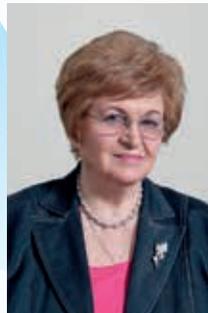
АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ЭПИЦЕНТРЕ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ ОТ МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗЫ

Руководители конгресса



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, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ

Г.Т. Сухих



Заместитель директора по научной работе, заведующая научно-поликлиническим отделением ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, председатель Российского общества по контрацепции и Ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ

В.Н. Прилепская

Организаторы конгресса

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российское общество по контрацепции
- Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

при участии

- Европейского общества гинекологов (ESG)
- Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC)
- Европейской ассоциации по цервикальному раку (ECCA)

Контакты

Руководитель научной программы

Прилепская Вера Николаевна
v.prilepskaya@inbox.ru
тел.: +7 (495) 438-69-34

Регистрация участников и получение тезисов

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

Бронирование гостиниц, заказ авиа- и жд билетов

Лазарева Елена
hotel@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)
моб.: +7 (926) 095-29-02

Участие в выставке

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

Аккредитация СМИ

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

Место проведения

Москва, 65–66 км МКАД,
МВЦ «Крокус Экспо»,
3-й павильон,
4-й этаж, 20 зал

Стоимость и условия участия

Подробная информация на сайте
www.mediexpo.ru



МЭ МЕДИ Экспо

Конгресс-оператор:
ООО «МЕДИ Экспо»

Тел.: +7 (495) 721-88-66

Основные научные и клинические направления конгресса

- Амбулаторно-поликлиническая служба в охране здоровья населения: вопросы повышения доступности и качества медицинской помощи женщинам
- Бережливая поликлиника в современных условиях
- Стандарты, протоколы, рекомендации по оказанию акушерско-гинекологической помощи
- Вопросы повышения доступности и качества медицинской помощи женщинам и детям
- Профилактика абортот и их осложнений: правовые, социальные и медицинские аспекты
- Правовые основы защиты врача
- Репродуктивное здоровье женщин различного возраста: от менархе до менопаузы
- Современные достижения и перспективы в развитии контрацепции. Новое в контрацепции
- Контрацептивные гормоны: лечение и профилактика гинекологических заболеваний
- Выделения из половых путей. ИППП с позиции клиники, молекулярной биологии и морфологии
- Папилломавирусная инфекция и заболевания, ассоциированные с ней
- Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: современные направления в диагностике, лечении и профилактике
- Цервикальный скрининг. Новые стратегии
- Онкологические заболевания репродуктивной системы в практике амбулаторного врача
- Гинекологические заболевания у детей и подростков
- Актуальные проблемы гинекологической эндокринологии: СПКЯ, нарушение менструального цикла, маточные кровотечения, синдром преждевременного истощения яичников и др.
- Особенности ведения женщин старшего возраста, менопаузальный переход и постменопауза
- Климактерический синдром. Современный взгляд на проблему
- Диагностика и профилактика остеопороза
- Диагностика и лечение женского и мужского бесплодия
- Современные достижения в диагностике, лечении и профилактике эндометриоза и миомы матки
- Актуальные и спорные проблемы акушерства
- Особенности ведения беременных на амбулаторном этапе
- Невынашивание беременности
- Осложнения беременности
- Беременность и экстрагенитальные заболевания
- Лабораторная диагностика в акушерстве и гинекологии. Новые возможности и достижения
- Актуальные проблемы андрологии, урогинекологии
- Психосексуальные расстройства в акушерско-гинекологической практике
- Заболевания молочных желез: профилактика, диагностика, лечение
- Реабилитация в акушерстве и гинекологии на амбулаторном этапе
- Ультразвуковая и функциональная диагностика в акушерско-гинекологической практике
- Эстетическая гинекология
- Амбулаторная хирургия

Взаимосвязь уровней кальцидиола в крови матери в третьем триместре беременности и новорожденного

Е.Л. Хазова, к.м.н., Т.В. Новикова, Е.Н. Беляева, Е.С. Шелепова, к.м.н.,
В.Н. Кустаров, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Елена Леонидовна Хазова, kamishi77@mail.ru

Для цитирования: Хазова Е.Л., Новикова Т.В., Беляева Е.Н. и др. Взаимосвязь уровней кальцидиола в крови матери в третьем триместре беременности и новорожденного // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 22. С. 10–13.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-22-10-13

В статье приведены результаты рандомизированного проспективного контролируемого исследования по оценке взаимосвязи уровней кальцидиола в крови матери и новорожденного, а также поиску оптимальной насыщающей дозы колекальциферола во время беременности у женщин с исходным дефицитом и недостаточностью витамина D.

В исследование включены 113 беременных на сроке 12–14 недель с уровнем 25(OH)D менее 30 нг/мл. Женщины в первой группе (n = 45) с первого триместра до родов ежедневно получали 500 МЕ колекальциферола, во второй группе (n = 45) – 2000 МЕ колекальциферола, в третьей группе (n = 23) – 4000 МЕ колекальциферола.

Для отслеживания динамики уровня 25(OH)D в сыворотке проводился забор периферической крови в 12–14, 24–26 и 34–36 недель гестации, а также пуповинной крови сразу после родов.

В результате установлено, что у детей, рожденных от матерей, принимавших 4000 МЕ колекальциферола ежедневно, уровень кальцидиола был выше и сильнее коррелировал с уровнем кальцидиола в крови матери, чем у детей, рожденных от матерей, принимавших 500 и 2000 МЕ колекальциферола ежедневно.

Исследование показало высокую эффективность и безопасность применения 4000 МЕ колекальциферола у беременных с исходным гиповитаминозом D.

Ключевые слова: беременность, витамин D, 25(OH)D, колекальциферол, дефицит витамина D, недостаточность витамина D

Актуальность

C. Palacios и L. Gonzalez проанализировали научные данные о статусе витамина D [1]. Из 3226 статей они отобрали 103, которые полностью соответствовали критериям достоверности и репрезентативности. Оказалось, что недостаточность и дефицит витамина D широко распространены во всем мире вне зависимости от уровня жизни в стране или ее географического положения. Например, из-за ношения одежды, полностью закрывающей кожные покровы, и использования средств, защищающих от ультрафиолетового излучения, у людей,

живущих ближе к экватору, несмотря на большую степень инсоляции, был обнаружен дефицит витамина D. Недостаточность и дефицит витамина D также наблюдались у беременных и кормящих женщин.

Во время беременности роль витамина D возрастает, в том числе благодаря его плеiotропным эффектам. Его недостаток может приводить к снижению частоты наступления беременности, увеличивать риски развития преэклампсии, частоты кесарева сечения, гестационного сахарного диабета, рождения маловесных детей [2]. Уровень витамина D у матери важен для

развития костей, легких плода, неонатальной иммунной системы, вынашивания беременности, перинатального развития и возможных гестационных осложнений [2–8]. Эти эффекты связаны со способностью метаболитов колекальциферола регулировать аутоиммунные реакции организма, а также контролировать пролиферацию клеток. Для нормального течения беременности нужно не только компенсировать дефицит витамина D, но и делать это своевременно, поскольку негативное влияние гиповитаминоза D способно изменять течение беременности уже на ранних сроках [9]. Не менее важно определить адекватную дозировку колекальциферола, способную вовремя нормализовать уровень витамина D. В России известно ограниченное число работ по изучению распространенности дефицита витамина D в разных популяционных группах и оценке его влияния на течение беременности. Необходимость определения оптимальной дозы витамина D, позволяющей максимально быстро возместить дефицит кальцидиола у беременных, делает проведение исследований в данной области актуальным.

Цель исследования

Оценка взаимосвязи уровней кальцидиола у матери и новорожденного, а также поиск оптимальной насыщающей дозы колекальциферола во время беременности у женщин с исходным дефицитом и недостаточностью витамина D.

Материал и методы

Рандомизированное проспективное контролируемое исследование выполнено в клиничко-диагностическом отделении НМИЦ им. В.А. Алмазова. Все бе-



ременные также наблюдались в женских консультациях по месту жительства. После определения уровня 25-гидроксикальциферола (25(OH)D) в сыворотке у 456 женщин на 12–14-й неделе гестации в исследование включено 113 беременных с уровнем 25(OH)D менее 30 нг/мл, что соответствует гиповитаминозу D.

Критерии включения в исследование: подписание информированного согласия, одноплодная беременность, срок 12–14 недель, возраст 20–40 лет. Критерии исключения: заболевания почек, хроническая почечная недостаточность, заболевания органов желудочно-кишечного тракта (в том числе операции на органах желудочно-кишечного тракта в анамнезе), онкологические заболевания, псориаз, ревматические заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, спондилоартрит), прием препаратов, влияющих на усвоение витамина D (кортикостероидов, иммунодепрессантов, антиконвульсантов, антацидов, содержащих алюминий, низкомолекулярных гепаринов, нестероидных противовоспалительных препаратов). Участницы исследования были рандомизированы на три группы, исходно идентичные по возрасту, массе тела и уровню 25(OH)D.

В первую группу (n = 45) вошли женщины, которые ежедневно с первого триместра до родов принимали 500 МЕ колекальциферола в составе поливитаминного комплекса. Средний возраст пациенток – 28 (26; 33) лет, индекс массы тела – 23 (22; 24) кг/м², уровень 25(OH)D – 16,7 (13,8; 19,8) нг/мл. Беременные второй группы (n = 45) ежедневно с первого триместра и до родов принимали 2000 МЕ колекальциферола (500 МЕ в составе поливитаминного комплекса и 1500 МЕ в виде масляного раствора колекальциферола). Средний возраст – 27 (25; 34) лет, индекс массы тела – 22 (20; 23) кг/м², 25(OH)D в сыворотке – 15,8 (13,4; 19,2) нг/мл.

В третьей группе (n = 23) женщины ежедневно с первого триместра до родов принимали 4000 МЕ колекальциферола (500 МЕ в составе поливитаминного комплекса и 3500 МЕ в виде масляного раствора колекальциферола). Средний возраст – 30 (26; 33) лет, индекс массы тела – 21 (20; 23) кг/м², уровень 25(OH)D – 17,4 (13,1; 21,5) нг/мл.

Всем женщинам была рекомендована диета, богатая кальцием и витамином D. Для отслеживания динамики уровня 25(OH)D в сыворотке проводился забор периферической крови в 12–14, 24–26 и 34–36 недель гестации, а также пуповинной крови сразу после родов.

Уровень 25(OH)D определялся электрохемилюминесцентным методом с использованием анализатора Architect 2000 на базе центральной клинико-диагностической лаборатории НМИЦ им. В.А. Алмазова. По уровню концентрации 25(OH)D в сыворотке оценивали статус витамина D [10]:

- дефицит витамина D при 25(OH)D < 20 нг/мл (до 50 нмоль/л);
- недостаточность витамина D при 25(OH)D 20–29 нг/мл (51–74 нмоль/л);
- нормальная концентрация витамина D при 25(OH)D ≥ 30 нг/мл (свыше 75 нмоль/л).

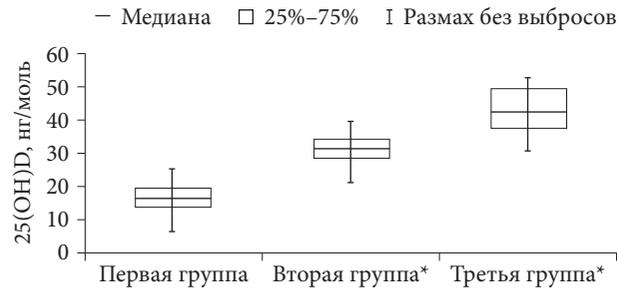
При обработке данных использован статистический программный пакет Statistica 10 (StatSoft, Inc.).

На протяжении всей беременности каждые две недели женщин опрашивали по телефону, ежемесячно они приходили на очные встречи, чтобы исследователи могли проконтролировать использование препаратов.

Результаты

Уровень кальцидиола в крови на 34–36-й неделе в первой группе равнялся 19,90 (16,5; 22,1) нг/мл, второй группе – 38,70 (35,8; 42,3) нг/мл, третьей группе – 44,56 (39,6; 51,1) нг/мл. Эти показатели сравнивали с результатами оценки уровня 25(OH)D у новорожденных (забор крови проводили из вены пуповины в течение пяти минут после рождения). Концентрация 25(OH)D в пуповинной крови составила в первой группе 16,34 ± 4,37 нг/мл, во второй группе – 31,02 ± 4,4 нг/мл, в третьей группе – 42,8 ± 6,93 нг/мл (рис. 1).

При анализе связи между концентрациями 25(OH)D в крови женщин на 34–36-й неделе гестации и пуповинной крови были выявлены следующие корреляции: в первой группе – весьма высокая (r = 0,93, p = 0,0001), во второй группе – заметная (r = 0,7, p = 0,0001), в третьей группе – весьма высокая (r = 0,96, p = 0,0001) (рис. 2).



* Значимость различий между группами подтверждена с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса (p = 0,00).

Рис. 1. Концентрации 25(OH)D в пуповинной крови в зависимости от дозы колекальциферола, принимаемой женщинами в период гестации

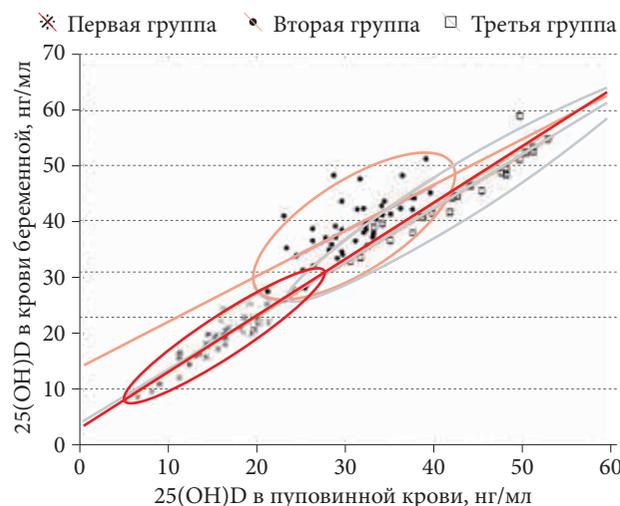


Рис. 2. Диаграмма рассеяния концентрации 25(OH)D в крови женщин на 34–36-й неделе беременности и пуповинной крови в зависимости от дозы колекальциферола, принимаемой в период гестации

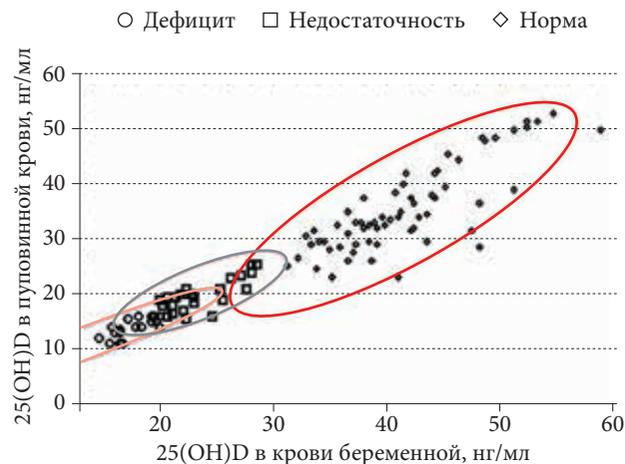


Рис. 3. Корреляция между уровнем кальцидиола в крови женщин на 34–36-й неделе беременности и уровнем кальцидиола в пуповинной крови в группах с различным статусом витамина D: дефицитом (r = 0,9206, p = 0,0000, r² = 0,8475), недостаточностью (r = 0,7510, p = 0,0002, r² = 0,6742), нормой (r = 0,8211, p = 0,0000, r² = 0,6742)

Статус витамина D у женщин на 34–36-й неделе беременности и их детей сразу после рождения в зависимости от дозы колекальциферола, принимаемой в период гестации, %

Уровень витамина D	Первая группа		Вторая группа		Третья группа	
	женщины	новорожденные	женщины	новорожденные	женщины	новорожденные
Норма	–	–	95,6	53	100	100
Недостаточность	49	20	4,4	47	–	–
Дефицит	51	80	–	–	–	–

Для оценки взаимосвязи уровней кальцидиола в пуповинной крови и крови беременных на 34–36-й неделе гестации исходные группы были стратифицированы по признаку достижения целевых концентраций кальцидиола к третьему триместру. У женщин с сохраняющимся дефицитом витамина D наблюдалась весьма высокая корреляция между показателями ($r = 0,92$). У женщин с недостаточностью и нормой витамина D отмечалась высокая корреляция ($r = 0,75$ и $r = 0,82$ соответственно) (рис. 3).

Обсуждение

Дефицит и недостаточность витамина D негативно влияют на состояние здоровья не только женщины, но и новорожденного. По данным литературы, кальцидиол свободно проникает через плацентарный барьер, а кальцитриол – нет [11, 12]. Прием матерью витамина D способствует повышению уровня кальцидиола у плода, но не влияет на концентрации кальция и фосфора. В течение нескольких дней после рождения у новорожденного активируется всасывание кальция в тонкой кишке и, следовательно, задействуется механизм эндокринной системы кальцитриола [13]. Выраженный дефицит витамина D у матери влечет за собой развитие его дефицита у новорожденного и при отсутствии адекватной терапии быстро вызывает гипокальциемию, которая уже в первые дни жизни может приводить к судорогам и кардиомиопатии. Недостаточность витамина D у новорожденного также может стать причиной развития рахита. Недавние исследования показали, что недостаточность витамина D у новорожденного ассоциирована с повышенным риском развития у него в будущем респираторных заболеваний, астмы, сахарного диабета [14]. Все это обуславливает значимость изучения связи уровня кальцидиола в крови беременной с уровнем кальцидиола в пуповинной крови и необходимость

своевременной корректировки терапии для предотвращения развития гиповитаминоза D у новорожденных. Несмотря на повсеместное использование поливитаминных комплексов во время беременности, дефицит и недостаточность витамина D широко распространены. Рекомендации по дополнительному применению витамина D, подготовленные Институтом медицины США [15] и Индийским советом по медицинским исследованиям [16], не позволяют поддерживать оптимальный уровень 25(OH)D в сыворотке (выше 30 нг/мл), необходимый во время беременности. Российская ассоциация эндокринологов в 2015 г. опубликовала клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D, согласно которым для профилактики дефицита витамина D надо получать не менее 800–1200 МЕ витамина D в сутки. Для поддержания уровня витамина D более 30 нг/мл может потребоваться потребление не менее 1500–2000 МЕ витамина D в сутки. Для адекватной коррекции гиповитаминоза нужно ввести скрининг беременных на уровень витамина D [10].

Актуальность проведенного исследования обусловлена высокой степенью распространенности гиповитаминоза D и вытекающими из этого негативными последствиями. Важно не только компенсировать дефицит и недостаточность витамина D, но и сделать это своевременно. Для этого необходимо установить оптимальную дозу, которая будет, с одной стороны, эффективной, с другой – безопасной. Согласно данным научной литературы, применение во время беременности 2000–4000 МЕ колекальциферола в сутки считается безопасным. Остается вопрос об эффективности этой дозы [17].

По результатам исследования, ежедневный прием 500 МЕ колекальциферола неэффективно восполняет дефицит и недостаточность витамина D у беременных (таблица). Так, в первой группе

показателя нормы не достигли ни матери, ни новорожденные. Во второй группе, где женщины получали 2000 МЕ колекальциферола, уровень 25(OH)D у женщин на 34–36-й неделе беременности варьировался от 27,5 до 51,1 нг/мл, у новорожденных – от 21,3 до 39,7 нг/мл. Следовательно, витамин D в пределах нормы находился уже у 95,6% женщин и 53% новорожденных. В третьей группе уровень кальцидиола у женщин, принимавших 4000 МЕ, в третьем триместре беременности составлял от 32,9 до 58,8 нг/мл, у их новорожденных – от 30,6 до 52,9 нг/мл, что соответствует рекомендуемым целевым значениям 25(OH)D при коррекции дефицита витамина D. Таким образом, все женщины и новорожденные в этой группе имели нормальный уровень витамина D. Средний уровень кальцидиола у матери выше, чем у плода. Следовательно, для своевременного достижения нормы у плода необходимы более высокие целевые показатели у его матери. У детей, рожденных от матерей, принимавших 4000 МЕ колекальциферола ежедневно, уровень кальцидиола был выше и сильнее коррелировал с уровнем кальцидиола в крови матери, чем у детей, рожденных от матерей, принимавших 500 и 2000 МЕ колекальциферола ежедневно. Вероятно, благодаря раннему устранению гиповитаминоза D у матери организм плода к моменту окончания беременности имел больше времени для синхронизации собственного уровня кальцидиола с уровнем кальцидиола в крови матери.

Выводы

Результаты исследования демонстрируют, что колекальциферол в дозе 4000 МЕ может быть рекомендован беременным с гиповитаминозом D для своевременной компенсации уровня 25(OH)D у них самих и их детей. Во избежание развития дефицитных состояний можно рекомендовать прием колекальциферола на прегравидарном этапе. ❁



Литература

1. Palacios C., Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2014. Vol. 144. Pt. A. P. 138–145.
2. Pilz S., Zittermann A., Trummer C. et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence // Endocr. Connect. 2019. Vol. 8. № 2. P. R27–R43.
3. Vitamin D in pregnancy (Scientific impact paper No. 43) / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2014 // www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/sip43.
4. Торпицова Н.В., Еришова О.Б., Зазерская И.Е. и др. Дефицит витамина D и кальция у взрослых: 1000 проблем – одно решение? // Фарматека. 2017. № S4. С. 6–11.
5. Новикова Т.В., Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В., Барт В.А. Дефицит витамина D как фактор риска снижения минеральной плотности костной ткани после родов // Журнал акушерства и женских болезней. 2018. Т. 67. № 6. С. 60–68.
6. Новикова Т.В., Кузнецова Л.В., Яковлева Н.Ю., Зазерская И.Е. Факторы, ассоциированные со снижением МПК в послеродовом периоде // Остеопороз и остеопатия. 2018. Т. 21. № 1. С. 10–16.
7. Шелепова Е.С., Зазерская И.Е. Дефицит витамина D – фактор риска развития преэклампсии // Витамин D и репродуктивное здоровье женщины / под ред. И.Е. Зазерской. М.: Эко-Вектор, 2017. С. 44–64.
8. Новикова Т.В., Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В. и др. Витамин D и показатели минерального обмена после родов при применении профилактических доз холекальциферола // Журнал акушерства и женских болезней. 2019. Т. 68. № 5. С. 45–53.
9. De-Regil L.M., Palacios C., Lombardo L.K., Peña-Rosas J.P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. 2016. Vol. 1. CD008873.
10. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62. № 4. С. 60–84.
11. Kovacs C.S. Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation // J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia. 2005. Vol. 10. № 2. P. 105–118.
12. Kovacs C.S. Bone metabolism in the fetus and neonate // Pediatr. Nephrol. 2014. Vol. 29. № 5. P. 793–803.
13. Högl W. Complications of vitamin D deficiency from the foetus to the infant: one cause, one prevention, but who's responsibility? // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 29. № 3. P. 385–398.
14. Beckhaus A.A., Garcia-Marcos L., Forno E. et al. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis // Allergy. 2015. Vol. 70. № 12. P. 1588–1604.
15. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D / ed. by A.C. Ross, C.L. Taylor, A.L. Yaktine, H.B. Del Valle. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
16. Heaney R.P., Holick M.F. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient // J. Bone Miner. Res. 2011. Vol. 26. № 3. P. 455–457.
17. Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant // Am. J. Clin. Nutr. 2004. Vol. 80. № 6. Suppl. P. 1752S–1758S.

Relationship of the Calcidiol Level in a Pregnant Woman in the Third Trimester and Her Newborn

E.L. Khazova, PhD, T.V. Novikova, E.N. Belyaeva, E.S. Shelepova, PhD, V.N. Kustarov, PhD, Prof.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg

Contact person: Elena L. Khazova, kamishi77@mail.ru

The article provides the results of a randomized prospective controlled study on assessment of the relationship of calcidiol levels in the blood of mothers and newborns, as well as the search for the optimal saturating dose of colecalciferol during pregnancy in women with initial vitamin D deficiency and insufficiency.

The study included 113 pregnant women at 12–14 weeks with a level of 25(OH)D less than 30 ng/ml. Women in the first group (n = 45) from the first trimester to delivery took 500 IU of colecalciferol daily, in the second group (n = 45) 2000 IU of colecalciferol, in the third group (n = 23) 4000 IU of colecalciferol.

To determine the level of 25(OH)D in serum peripheral blood was collected at 12–14, 24–26, and 34–36 weeks of gestation, as well as cord blood.

The study found that children born to mothers who took 4000 IU of colecalciferol daily had higher levels of calcidiol, and it correlated more strongly with the level of calcidiol in the mother's blood than children born to mothers who took 500 and 2000 IU of colecalciferol daily. The study showed high efficacy and safety of the use of 4000 IU colecalciferol in pregnant women with initial hypovitaminosis D.

Key words: pregnancy, vitamin D, 25(OH)D, colecalciferol, vitamin D deficiency, vitamin D insufficiency

Гормональная терапия в переходном периоде жизни женщины

И.В. Кузнецова, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Кузнецова И.В. Гормональная терапия в переходном периоде жизни женщины // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 22. С. 14–22.

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

В период менопаузального перехода перестройка гормонального гомеостаза вызывает ряд изменений в женском организме, которые негативно отражаются на качестве жизни и могут привести к формированию хронических заболеваний. Сохранение здоровья женщин и предотвращение возможных негативных последствий гормонального дисбаланса входят в число важнейших задач, стоящих перед гинекологом в это время. Главным ресурсом для выполнения данных задач является гормональная терапия, назначаемая в соответствии с показаниями в трех вариантах. Гормональная контрацепция (комбинированная и чисто гестагенная) позволяет осуществить предохранение от беременности с одновременной регуляцией менструального цикла и профилактикой ряда онкологических заболеваний. Прогестагены в циклическом режиме незаменимы для контроля маточных кровотечений, регуляции менструального цикла и профилактики гиперплазии эндометрия. Менопаузальная гормональная терапия направлена на купирование симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов, и профилактику некоторых хронических заболеваний. Динамические изменения гормонального гомеостаза в переходном периоде требуют не только осмысленного назначения того или иного вида терапии, но также умения осуществить переход между ними, не нарушая качество жизни женщин.

Ключевые слова: старший репродуктивный возраст, менопаузальный переход, менопауза, гормональная контрацепция, прогестагены, менопаузальная гормональная терапия

Введение

Естественный переход к инфертильному статусу репродуктивной системы у женщин часто сопряжен с ухудшением качества жизни и началом формирования

хронических заболеваний, способных сократить продолжительность жизни [1–4]. Репродуктивное старение – неотъемлемая часть общего старения организма – у женщин манифестирует

ярче и нагляднее других проявлений этого процесса, одновременно отражая проблемы со здоровьем в целом. Концепция здорового старения, которая подразумевает дожитие до старости с отсрочкой развития сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, остеопороза и деменции, а также сохранение повседневной и социальной активности [5], неосуществима без здорового репродуктивного старения. Одним из главных ресурсов, который обеспечивает охрану здоровья женщин, вступающих в переходный период жизни, является гормональная терапия.

Три принципиально разные задачи стоят перед практикующим гинекологом в рамках наблюдения женщин зрелого возраста: предохранение от нежелательной беременности, контроль нарушенного менструального цикла и улучшение качества жизни, которое снижается в результате возникновения менопаузальных вазомоторных и психосоматических симптомов. Три разные группы лекарственных средств позволяют решить эти задачи и получить дополнительные преимущества по долговременному сохранению здоровья: гормональные контрацептивы, прогестагены, препараты для менопау-



зальной гормональной терапии (МГТ).

Гормональная контрацепция и предохранение от нежелательной беременности

Гормональная контрацепция (комбинированная и чисто гестагенная) широко используется в гинекологической практике, и потребность в ее назначении с целью предохранения от беременности сохраняется вплоть до наступления менопаузы [6]. В основе гормональных противозачаточных средств лежат прогестины – производные нор-тестостерона, 17-гидроксипрогестерона или спиронолактона [7]. Они применяются как монопрепараты или в комбинации с эстрогенами (этинилэстрадиолом, эстрадиолом и др.), главное предназначение которых состоит в нивелировании побочных эффектов гестагенов.

Гормональные противозачаточные средства обладают множеством положительных непротивозачаточных свойств [8]. Снижение риска развития рака яичников прямо зависит от длительности приема комбинированной оральной контрацепции, и данный эффект сохраняется до 20 лет после прекращения использования метода [9]. То же справедливо и для сокращения риска рака эндометрия, которое коррелирует с продолжительностью применения комбинированных оральных контрацептивов и наблюдается в течение более 20 лет после их отмены [10]. Комбинированные оральные контрацептивы также уменьшают риск колоректального рака [10] и, не влияя существенно на риски других злокачественных новообразований [11], в целом снижают онкологический риск [12]. Кроме того, есть данные о доказанных терапевтических или профилактических эффектах комбинированной гормональной контрацепции (КГК) в отношении ряда гинекологических и экстрагенитальных заболеваний и состояний [13–15]. Но даже при наличии в инструкции по применению противоза-

чаточного препарата дополнительных показаний гормональная контрацепция остается в первую очередь методом предохранения от беременности. Игнорировать это обстоятельство, рекомендуя контрацептив пациентке, не живущей половой жизнью, или абсолютно не способной к зачатию, или желающей забеременеть, можно только в тех случаях, когда альтернативного способа разрешения клинически значимой проблемы нет. Однако именно в период менопаузального перехода на фоне снижения сексуальной активности и способности к зачатию часто появляются жалобы на нарушения менструального цикла, требующие назначения терапии, а не контрацепции.

Прогестагены и контроль менструального цикла

Период менопаузального перехода манифестирует вариабельностью менструального цикла, выходящей за пределы семи – девяти дней [16]. Интересным эндокринным событием этой начальной фазы становится увеличение секреции эстрогенов в лютеиновой фазе цикла, наблюдаемое у 20–37% женщин [17]. Данную аномалию можно объяснить повышением уровня фолликулостимулирующего гормона в результате уменьшения секреции ингибина В. Под влиянием фолликулостимулирующего гормона ускоряется фолликулогенез и возникают вторая (сразу после овуляции) и третья (к концу лютеиновой фазы) волны рекрутизации незрелых фолликулов, неспособных к полноценной овуляции, но секретирующих эстрадиол. Высокие уровни эстрадиола после овуляции чрезмерно снижают амплитуду пульсовой секреции лютеинизирующего гормона, приводя к дисфункции желтого тела, связанной с недостаточной выработкой прогестерона [17]. С клинической точки зрения избыток эстрогенов представляет собой фактор риска аномальных маточных кровотечений и гиперплазии эндометрия уже на этом этапе овуляторной

дисфункции, а последующая ан-овуляция только усугубляет проблему.

Главный способ коррекции менструальных нарушений в раннюю фазу менопаузального перехода – применение препаратов, восстанавливающих утраченный гормональный баланс, а именно прогестагенов. Они назначаются в таких дозах и режиме, чтобы не подавлять овуляцию и секрецию эндогенного прогестерона, но эффективно контролировать эндометрий. Среди них оптимальный фармакологический профиль демонстрирует дидрогестерон – ретропрогестерон, стереоизомер природного прогестерона. От синтетических прогестинов дидрогестерон отличается такое важное свойство, как отсутствие существенного влияния на жировой и углеводный обмен. Это особенно актуально в периоде менопаузального перехода, когда закономерная возрастная прибавка в весе [18] может привести к накоплению висцерального жира и развитию метаболического синдрома, а эстрогенный дефицит – повысить риск возникновения сахарного диабета второго типа [19].

Аномальные маточные кровотечения, обусловленные яичниковой или эндометриальной дисфункцией, считаются основным показанием к назначению прогестагенов в периоде менопаузального перехода. Их частота с возрастом повышается [20], и вместе с ней растет заболеваемость доброкачественной гиперплазией эндометрия, которую тоже признают показанием для использования прогестагенов [21]. Учитывая неизбежность увеличения риска возникновения данных нарушений, спектр применения прогестагенов в периоде менопаузального перехода можно расширить. Представляется целесообразным рекомендовать их женщинам, обратившимся с жалобами на нарушение ритма (задержки) менструаций и факторами риска развития аномальных маточных кровотечений [22] и/или гиперплазии/рака эндометрия [23].

Менопаузальная гормональная терапия и коррекция климактерических расстройств

Поздняя фаза менопаузального перехода начинается с удлинения задержек менструаций до 60 дней и появления эпизодов аменореи, характеризуется увеличением частоты ановуляторных циклов. Продолжительность данного этапа репродуктивного старения обычно составляет один – три года перед менопаузой [16]. Бытует мнение, что секреция эстрадиола в это время устойчиво снижается, а уровень фолликулостимулирующего гормона повышается. Однако мониторинг гормональных показателей демонстрирует их значительную вариабельность и возможность периодического возвращения в пременопаузальный диапазон. Учитывая столь существенные колебания секреции фолликулостимулирующего гормона, использовать определение его концентрации в крови для уточнения статуса репродуктивной системы не рекомендуется. Как и ранняя фаза менопаузального перехода, поздняя фаза устанавливается клинически по появлению межменструальных промежутков, длительность которых превышает 60 дней.

Безусловно, клинические критерии вступления в менопаузальный переход справедливы только при исходно регулярном ритме менструаций и неприменении гормональных лекарственных средств, моделирующих менструальный ритм [16]. При невозможности клинического установления статуса репродуктивной системы следует пользоваться среднестатистическими популяционными характеристиками, согласно которым большинство женщин вступают в перименопаузу после 45 лет. Начиная с этого возраста жалобы на приливы жара и другие вазомоторные и психосоматические симптомы сигнализируют о наступлении поздней фазы менопаузального перехода, ассоциированной с эстрогенным дефицитом, и требуют проведения МГТ [24]. Может возникнуть

резонное возражение: согласно инструкции по применению препаратов МГТ, их рекомендуется назначать женщинам в период менопаузального перехода при длительности задержки менструации более шести месяцев. Почему инструкции и клинические рекомендации международных и экспертных сообществ противоречат друг другу?

История МГТ, к сожалению, богата негативными событиями [25, 26]. Если рассматривать каждое из них в отдельности, становится понятно, что причиной нежелательных исходов всякий раз становилось экспериментальное назначение МГТ или в намеренных попытках расширить область применения данной группы препаратов, или из лучших побуждений (желания обеспечить пациентке оптимальное качество будущей жизни, молодость и красоту). Ограничение подобных порывов было абсолютно необходимым, что и послужило поводом для напоминания врачам о целесообразности назначения МГТ не раньше поздней фазы менопаузального перехода, которая чаще всего характеризуется длительными задержками менструаций. Однако «чаще всего» не означает «всегда». Приливы жара могут появиться при задержках менструации меньшей продолжительности и даже на фоне регулярных менструальных циклов [27]. Справедливости ради отметим, что феномен вазомоторных симптомов при регулярном цикле встречается редко, и это демонстрирует самостоятельную значимость нарушений менструального цикла как стрессового фактора в патогенезе расстройств, приводящих к развитию климактерического синдрома. Тем не менее любые варианты течения менопаузального перехода могут сопровождаться приливами жара, другими вазомоторными и психосоматическими расстройствами. К женщинам, применяющим гормональную контрацепцию или прогестагенную терапию и имеющим регулярные кровотечения отмены, критерий шести-

месячной задержки менструации неприменим. Но и эти женщины могут обратиться к врачу с жалобами на ухудшение самочувствия, связанное с угасанием эндогенной продукции эстрогенов.

Таким образом, главной отправной точкой в решении вопроса о проведении МГТ становятся вазомоторные и психосоматические симптомы, обусловленные эстрогенным дефицитом, не только отрицательно влияющие на качество жизни, но и отражающие отсроченные проблемы со здоровьем [28, 29]. Выжидание шести месяцев аменореи для инициации МГТ целесообразно тогда, когда жалобы женщины незначительны, не нарушают качество жизни и, соответственно, ставят под сомнение саму необходимость лечения.

Согласившись с общепринятым в медицине тезисом, что назначение терапии определяется диагнозом, приходится задаться вопросом, как не ошибиться в установлении диагноза «климактерический синдром», называемого также менопаузальным синдромом, патологическим климаксом или описываемым в терминах симптомокомплекса, тесно ассоциированного с эстрогенным дефицитом. К основным симптомам климактерического синдрома относятся приливы жара или озноба, что имеет патофизиологическое обоснование. Приливы жара приурочены к импульсам лютеинизирующего гормона [30], которые в свою очередь регулируются гонадотропин-рилизинг-гормоном (ГнРГ). Следовательно, возникновение приливов тесно связано с гипоталамической нейрональной регуляцией. Среди разнообразия систем нейронального контроля секреции ГнРГ в контексте менопаузальных нарушений заслуживает внимание группа KNDy-нейронов, экспрессирующих транскрипты генов кисспептина и нейрокинина В. В постменопаузе эта группа нейронов претерпевает гипертрофию, вторичную по отношению к дефициту эстрогенов, но не к старению [31]. Ги-



первозбуждения KNDу-нейронов распространяется на соседние центры и, активируя GnRH-нейроны, способствует учащению импульсов лютеинизирующего гормона. Одновременно в результате старения центральной нервной системы и отчасти в связи с дефицитом эстрогенов происходят редукция серотониновых рецепторов и сенсбилизация серотонинергических структур. В таких условиях любой дополнительный или эндогенный стимул приводит к неадекватному ответу нейрональных систем головного мозга с вовлечением через серотонин и норадреналин центра терморегуляции и изменением периферической сосудистой реактивности. Это клинически выражается в приливах жара или озноба, на основании которых можно сделать вывод о патологическом течении климактерия.

Приливы жара – классический и преобладающий, хотя и не патогномичный симптом возрастного эстрогенного дефицита [32]. Учитывая возрастную и клиническую периодизацию репродуктивного старения, диагноз климактерического синдрома следует ставить женщинам, испытывающим приливы жара, в возрасте старше 45 лет вне зависимости от характера менструального цикла или в возрасте 40–45 лет при нарушении исходно регулярного менструального цикла. В остальных случаях необходима дополнительная диагностика, направленная на определение репродуктивного статуса и/или причин появления жалоб, ухудшающих качество жизни.

Вазомоторные и психосоматические симптомы, снижающие качество жизни женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы, – главный сигнал к началу системной МГТ. Еще одним основанием для выбора системной МГТ становится необходимость профилактики остеопоротических переломов в группах повышенного риска [1, 24, 33].

Установление статуса репродуктивной системы имеет значение в связи с выбором режима при-

менения комбинированной МГТ. Известно, что в периоде менопаузального перехода используется циклический (двухфазный), в постменопаузе – монофазный режим приема эстроген-прогестагенных комбинаций. Менопауза диагностируется по отсутствию менструаций в течение 12 месяцев, но это справедливо только для женщин с ее своевременным наступлением, то есть в возрасте старше 45 лет. Более того, появление маточных кровотечений после 12-месячной аменореи у женщин моложе 50 лет часто рассматривается как возобновление менструаций, а не как кровотечение в постменопаузе. Следовательно, диагностика менопаузы по 12-месячной аменорее приемлема у женщин старше 45–50 лет, а в отношении более молодых женщин принято говорить о менопаузе при отсутствии менструаций в течение 24 месяцев.

В соответствии с международными и национальными клиническими рекомендациями, комбинированная МГТ назначается женщинам, которые нуждаются в защите от индуцируемой эстрогенами избыточной пролиферации эндометрия или подобной эндометриу ткани [1, 24, 33]. Таким образом, прогестагенный компонент необходим в составе МГТ для женщин с сохраненной маткой или женщин, перенесших гистерэктомию, но имеющих подтвержденный наружный генитальный эндометриоз.

Однако значение прогестагена выходит за отведенные ему рамки защиты эндометрия. Разница в метаболических эффектах прогестерона, его аналогов и производных других стероидов может оказаться существенным фактором, определяющим позитивные и негативные исходы терапии. Риски МГТ известны. К ним в первую очередь относятся рак молочной железы и тромботические осложнения [29]. Использование медроксипрогестерона ацетата в комбинации с эстрогеном участницами исследования WHI повышало риск сердечно-сосудистых заболеваний и рака молоч-

ной железы, в отличие от применения чистых эстрогенов [25]. Прогестерон и дидрогестерон, напротив, обладают благоприятным профилем безопасности, не увеличивая в комбинации с эстрогенами риск развития рака молочной железы [34], венозной тромбоэмболии и артериального тромбоза, а также не снижая благоприятные эффекты эстрадиола в отношении эндотелиальной функции и предотвращения развития висцерального ожирения и сахарного диабета второго типа [24, 35]. Недостатком прогестерона является его относительно слабое защитное влияние на эндометрий, требующее повышения суточной дозы [36]. Это уменьшает приверженность к лечению, равно как и вынужденное раздельное использование двух компонентов терапии – эстрадиола и прогестагена. Дидрогестерон, входящий в состав комбинированных препаратов линейки «Фемостон», обладая положительными свойствами прогестерона, имеет более высокое сродство к прогестероновым рецепторам, что обеспечивает защиту эндометрия, сходную с таковой у синтетических прогестиннов.

Принципы назначения гормональной терапии

После изучения характеристик трех видов гормональной терапии и показаний к их назначению становится понятно, что выбор того или иного из них будет зависеть от статуса репродуктивной системы, оцененного клинически или при невозможности такого подхода установленного предположительно по возрасту пациентки.

В выстроенной в зависимости от возраста очередности использования методов гормонотерапии первой окажется контрацепция. Рекомендации по особенностям первичного назначения КГК вступают в силу при консультировании женщин старше 35 лет, то есть задолго до начала менопаузального перехода.

Главным предметом опасений при использовании гормональной кон-

трацепции является риск тромбоза, обусловленный действием эстрогенного компонента [12]. Обобщенные данные свидетельствуют о невысокой частоте тромботических осложнений КГК: частота острых состояний, вызванных тромбозами, составляет 6–9,9 случая на 10 000 женщин в год [37]. Эти состояния представлены, как правило, венозной тромбозом. Риск инфаркта миокарда повышается исключительно у курящих женщин [38], а двукратное увеличение риска ишемического инсульта не выглядит столь угрожающим ввиду его редкости в популяции женщин фертильного возраста (1 случай на 10 000 женщин в год) [38] и зависимости от других факторов, особенно мигрени.

Тем не менее рост риска тромботических осложнений в старшей возрастной группе накладывает ряд ограничений на использование КГК, в том числе у курящих женщин или пациенток с мигренью [39]. В отсутствие противопоказаний к приему КГК для первичного назначения подходят только те препараты, которые содержат эстрадиол или микродозу этинилэстрадиола. Минимизация действия эстрогенного компонента позволяет не только снизить тромботические риски, но и уменьшить вероятность эстрогензависимой прибавки веса, связанной с задержкой жидкости, а также увеличить уровень триглицеридов, поступающих в жировые депо. Избыточный вес – дополнительный фактор риска тромбозов у взрослых женщин, что заслуживает внимания в процессе индивидуального подбора контрацептивного средства [40].

В возрастной группе старше 45 лет инициировать прием КГК неразумно, поскольку вероятность беременности значительно снижается, а риск осложнений растет, начиная перевешивать возможную пользу. Методом контрацептивного выбора в данной ситуации являются «чистые» гестагены, использование которых не сопряжено с риском венозной

тромбозом [41], а дополнительные позитивные свойства позволяют хорошо контролировать эндометрий, склонный к избыточной пролиферации, и предотвращать эпизоды обильных менструальных кровотечений. Слабая сторона прогестагенной контрацепции – отсутствие контроля ритма менструаций, о чем следует предупреждать женщину. Если этот аспект не вызывает ее беспокойства, применение прогестагенов можно продолжать вплоть до менопаузы или появления признаков эстрогенного дефицита, служащих показанием для назначения МГТ.

Риск тромботических событий, связанный с КГК, имеет отчетливую обратную зависимость от длительности использования гормонального средства, фактически исчезая после шести месяцев приема препарата [42]. Поэтому женщины, начавшие принимать КГК до 35-летнего возраста, могут не переходить на микродозированные препараты по достижении этого рубежа. Им рекомендуется сменить метод в 45 лет, причем по их выбору это может быть как микродозированный или содержащий эстрадиол КГК, так и чисто гестагенный препарат. В 50 лет вопрос о продолжении приема КГК ставится заново. При отказе от КГК женщинам следует предложить барьерную контрацепцию, но при желании продолжить прием КГК это можно делать вплоть до предполагаемой менопаузы, но не дольше чем до 55 лет [33].

Таким образом, первым ключевым моментом принятия решения относительно использования или модификации гормональной терапии является возрастной рубеж в 45 лет, определяющий не только саму возможность назначения КГК, но и необходимость перехода на микродозированные препараты или чисто прогестагенную контрацепцию. Но именно после 45 лет большинство женщин вступает в период менопаузального перехода, когда появляется вариабельность ритма менструаций и его нарушения

в дальнейшем только прогрессируют. Очевидно, что на этом этапе старения репродуктивной системы первостепенной целью становится не контрацепция, а регуляция менструального цикла с одновременной профилактикой заболеваний, ассоциированных с расстройствами овуляции. Достичь ее позволяет прогестагенная терапия в циклическом режиме применения [21, 43].

Две схемы назначения дидрогестерона (Дюфастон) приемлемы в периоде менопаузального перехода. Чаще всего рекомендуют принимать 20 мг препарата с 11-го по 25-й день менструального цикла. Такой режим хорошо регулирует ритм менструаций и показан женщинам с аномальными маточными кровотечениями, связанными с овуляторной дисфункцией, особенно в тех ситуациях, когда менструальное кровотечение не выходит за рамки умеренной кровопотери. Режим назначения дидрогестерона с пятого по 25-й день цикла в суточной дозе 20 мг и более целесообразен при необходимости контроля избыточной менструальной кровопотери у женщин с аномальными маточными кровотечениями или доброкачественной гиперплазией эндометрия.

Отследить наступление менопаузы у женщин, применяющих гормональные лекарственные средства, сложно [44]. Циклический прием прогестагенов/КГК моделирует менструальные кровотечения или их подобие, а непрерывное или пролонгированное использование КГК/чисто гестагенных контрацептивов может сопровождаться аменореей. Поэтому поводом для перехода с контрацепции или прогестагенной терапии на МГТ служит возникновение жалоб, ассоциированных с дефицитом эндогенных эстрогенов, или другая клинически значимая ситуация, например профилактика остеопоротических переломов в группах высокого риска, обозначенная как показание к проведению гормональной терапии эстрогенами [24]. Исчезновение



или скудность кровотоков отмены служат дополнительным фактором, свидетельствующим о возможной менопаузе, но не показанием к проведению МГТ в отсутствие симптомов патологического климакса.

Алгоритм перехода «КГК – МГТ» многократно пересматривался. Повторная оценка уровня фолликулостимулирующего гормона с интервалом в четыре – шесть недель после отмены КГК ныне не практикуется, поскольку перерывы в приеме комбинированных гормональных препаратов чреваты не только возникновением нежеланной беременности или ухудшением качества жизни, но и развитием тромбозов, вероятность которых и без того повышается с возрастом. Ряд экспертов считают, что для уточнения статуса репродуктивной системы целесообразно оценивать уровни гонадотропинов в конце семидневного безгормонального интервала приема КГК. Но режим приема современных КГК часто предусматривает меньшие безгормональные интервалы или даже их отсутствие [45]. Интерпретация результатов гормональных исследований в таких ситуациях затруднительна. Кроме того, в периоде менопаузального перехода секреция гонадотропинов переменна, мало предсказуема и отражает исключительно текущий статус, не позволяя отвергать возможность возобновления менструаций и даже овуляции в будущем. Поэтому Североамериканское общество по менопаузе, с которым выразили согласие другие крупные сообщества экспертов в области контрацепции и наблюдения женщин старшего возраста, рекомендует переходить с контрацепции на МГТ без дополнительного обследования и какого-либо перерыва [46].

Гораздо проще осуществить переход на МГТ у женщин, использующих в периоде менопаузального перехода прогестагены с целью регуляции менструального цикла: появление приливов жара у женщин, получающих прогестагенную терапию в циклическом режиме, становится сигналом к добавлению эстрогенного компонента. Если у женщин старше 45 лет, принимающих прогестагены, прекращаются закономерные менструальные кровотечения отмены, то наступление менопаузы можно констатировать без дополнительного обследования. В этом случае вопрос о назначении МГТ решается положительно, если наблюдается ухудшение качества жизни, обусловленное эстрогенным дефицитом, или появляется необходимость профилактики остеопоротических переломов [1, 24, 33].

Выбор режима МГТ при переходе на нее с контрацепции или чисто прогестагенной терапии зависит от предполагаемого статуса репродуктивного старения.

Циклический режим приема эстроген-прогестагенных препаратов следует предлагать двум категориям пациенток:

- женщинам моложе 50 лет;
- женщинам 50–55 лет с появлением приливов жара или других менопаузальных симптомов на фоне сохраненных менструальных или менструальноподобных кровотечений отмены.

Выбор дозы эстрадиола в препаратах МГТ зависит от выраженности симптомов. При легкой или умеренной тяжести климактерического синдрома достаточно 1 мг эстрогена в составе МГТ (Фемостон 1). При тяжелых симптомах целесообразнее назначить 2 мг эстрогена (Фемостон 2) для более быстрого достижения эффекта.

Монофазный режим (Фемостон конти) рекомендуется:

- женщинам 50–55 лет, использующим КГК или циклическую прогестагенную терапию, при отсутствии кровотечений отмены;
- женщинам старше 55 лет.

Длительность МГТ сегодня не ограничивается, поскольку при сохранении клинически значимой ситуации, по поводу которой была инициирована гормонотерапия, ее преимущества перевешивают риски [2]. Прекращение приема гормональных препаратов часто связано с возвращением симптомов и повышением риска хронических заболеваний, которые МГТ способна предотвращать [26, 47]. Применение МГТ с минимально эффективной дозой эстрогена у женщин старше 65 лет допускается при условии персистенции (возвращения) приливов жара, регулярного врачебного наблюдения и информированного согласия пациентки на продолжение приема гормональных препаратов [33]. Вариантом выбора у пациенток данной возрастной группы может стать комбинация 0,5 мг микронизированного эстрадиола и 5 мг дидрогестерона (Фемостон мини).

Заключение

При наличии соответствующих показаний и отсутствии противопоказаний препараты половых стероидных гормонов и их комбинации могут применяться в периодах поздней репродукции, менопаузального перехода и постменопаузы, обеспечивая высокое качество жизни и профилактику болезней, связанных со старением. Умелое использование этого ресурса действительно способно обеспечить женщинам активное долголетие. ☺

Литература

1. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации. М., 2015.
2. De Villiers T.J., Pines A., Panay N. et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *Climacteric*. 2013. Vol. 16. № 3. P. 316–337.

3. *Gartoulla P., Islam M.R., Bell R.J., Davis S.R.* Prevalence of menopausal symptoms in Australian women at midlife: a systematic review // *Climacteric*. 2014. Vol. 17. № 5. P. 529–539.
4. *Mishra G.D., Dobson A.J.* Using longitudinal profiles to characterize women's symptoms through midlife: results from a large prospective study // *Menopause*. 2012. Vol. 19. № 5. P. 549–555.
5. *Jaspers L., Daan N.M., van Dijk G.M. et al.* Health in middle-aged and elderly women: a conceptual framework for healthy menopause // *Maturitas*. 2015. Vol. 81. № 1. P. 93–98.
6. *Rothman K.J., Wise L.A., Sørensen H.T. et al.* Volitional determinants and age-related decline in fecundability: a general population prospective cohort study in Denmark // *Fertil. Steril*. 2013. Vol. 99. № 7. P. 1958–1964.
7. *Sitruk-Ware R., Nath A.* Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013. Vol. 27. № 1. P. 13–24.
8. *Fraser I.S.* Non-contraceptive health benefits of intrauterine hormonal systems // *Contraception*. 2010. Vol. 82. № 5. P. 396–403.
9. *Havrilesky L.J., Gierisch J.M., Moorman P.G. et al.* Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer // *Evid. Rep. Technol. Assess. (Full Rep.)*. 2013. Vol. 212. P. 1–514.
10. *Gierisch J.M., Coeytaux R.R., Urrutia R.P. et al.* Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2013. Vol. 22. № 11. P. 1931–1943.
11. *Veljković M., Veljković S.* The risk of breast, cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users // *Med. Pregl*. 2010. Vol. 63. № 9–10. P. 657–661.
12. *Vessey M., Yeates D., Flynn S.* Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use // *Contraception*. 2010. Vol. 82. № 3. P. 221–229.
13. *Schindler A.E.* Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives // *Int. J. Endocrinol. Metab*. 2013. Vol. 11. № 1. P. 41–47.
14. ACOG Practice Bulletin No. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives // *Obstet. Gynecol*. 2010. Vol. 15. № 1. P. 206–218.
15. *Sitruk-Ware R., Nath A., Mishell D.R.* Contraception technology: past, present and future // *Contraception*. 2013. Vol. 87. № 3. P. 319–330.
16. *Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al.* Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012. Vol. 97. № 4. P. 1159–1168.
17. *Hale G.E., Hughes C.L., Burger H.G. et al.* Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition // *Menopause*. 2011. Vol. 16. № 1. P. 50–59.
18. *Sutton-Tyrrell K., Zhao X., Santoro N. et al.* Reproductive hormones and obesity: 9 years of observation from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) // *Am. J. Epidemiol*. 2010. Vol. 171. № 11. P. 1203–1213.
19. *Brand J.C., van der Schouw Y.T., Onland-Moret N.C. et al.* Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. № 4. P. 1012–1019.
20. *Bonafede M.M., Miller J.D., Lukes A.S. et al.* Retrospective database analysis of clinical outcomes and costs for treatment of abnormal uterine bleeding among women enrolled in US Medicaid programs // *Clinicoecon. Outcomes Res*. 2014. Vol. 6. P. 423–429.
21. *Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M. et al.* Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia // *J. Gynecol. Oncol*. 2016. Vol. 27. № 1. ID e8.
22. *Hale G.E., Manconi F., Luscombe G., Fraser I.S.* Quantitative measurements of menstrual blood loss in ovulatory and anovulatory cycles in middle- and late-reproductive age and the menopausal transition // *Obstet. Gynecol*. 2010. Vol. 115. № 2. P. 249–256.
23. *Braun M.M., Overbeek-Wager E.A., Grumbo R.J.* Diagnosis and management of endometrial cancer // *Am. Fam. Physician*. 2016. Vol. 93. № 6. P. 468–474.
24. *Baber R.J., Panay N., Fenton A. et al.* 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric*. 2016. Vol. 19. № 2. P. 109–150.
25. *Steinkellner A.R., Denison S.E., Eldridge S.L. et al.* A decade of postmenopausal hormone therapy prescribing in the United States: long-term effects of the Women's Health Initiative // *Menopause*. 2012. Vol. 19. № 6. P. 616–621.
26. *Karim R., Dell R.M., Greene D.F. et al.* Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization // *Menopause*. 2011. Vol. 18. № 11. P. 1172–1177.
27. *Allshouse A., Pavlovic J., Santoro N.* Menstrual cycle hormone changes associated with reproductive aging and how they may relate to symptoms // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am*. 2018. Vol. 45. № 4. P. 613–628.
28. *Herber-Gast G.C., Mishra G.D.* Early severe vasomotor menopausal symptoms are associated with diabetes // *Menopause*. 2014. Vol. 21. № 8. P. 855–860.
29. *Franco O.H., Muka T., Colpan V. et al.* Vasomotor symptoms in women and cardiovascular risk markers. systematic review and meta-analysis // *Maturitas*. 2015. Vol. 80. № 3. P. 353–361.

30. Archer D.F., Sturdee D.W., Baber R. et al. Menopausal hot flushes and night sweats. Where are we now? // *Climacteric*. 2011. Vol. 14. № 5. P. 515–552.
31. Mittelman-Smith M.A., Williams H., Krajewski-Hall S.J. et al. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. Vol. 109. № 48. P. 19846–19851.
32. Sturdee D.W., Hunter M.S., Maki P.M. et al. The menopausal hot flush: a review // *Climacteric*. 2017. Vol. 20. № 4. P. 296–305.
33. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society // *Menopause*. 2017. Vol. 24. № 7. P. 728–753.
34. Cordina-Duverger E., Truong T., Anger A. et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 11. ID e78016.
35. Mauvais-Jarvis F., Manson J.E., Stevenson J.C., Fonseca V.A. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications // *Endocr. Rev.* 2017. Vol. 38. № 3. P. 173–188.
36. Gompel A. Progesterone, progestins and the endometrium in perimenopause and in menopausal hormone therapy // *Climacteric*. 2018. Vol. 21. № 4. P. 321–325.
37. Benefits of combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks. Products information updated to help women make informed decision about their choice of contraception. European Medicines Agency, 2013.
38. Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Jensen A. et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 24. P. 2257–2266.
39. Quist-Paulsen P., Næss I.A., Cannegieter S.C. et al. Arterial cardiovascular risk factors and venous thrombosis: results from a population-based, prospective study (the HUNT 2) // *Haematologica*. 2010. Vol. 95. № 1. P. 119–125.
40. Mayeda E.R., Torgal A.H., Westhoff C.L. Weight and body composition changes during oral contraceptive use in obese and normal weight women // *J. Womens Health (Larchmt.)*. 2014. Vol. 23. № 1. P. 38–43.
41. Mantha S., Karp R., Raghavan V. et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis // *BMJ*. 2012. Vol. 345. ID e4944.
42. Sehovic N., Smith K.P. Risk of venous thromboembolism with drospirenone in combined oral contraceptive products // *Ann. Pharmacother.* 2010. Vol. 44. № 5. P. 898–903.
43. Bradley L.D., Gueye N.A. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 214. № 1. P. 31–44.
44. Bacon J.L. The menopausal transition // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2017. Vol. 44. № 2. P. 285–296.
45. Jensen J.T. The benefits of reduced menstrual bleeding associated with the use of contraceptive methods // *Gynecol. Forum*. 2010. Vol. 15. P. 10–14.
46. Allen R.H., Cwiak C.A. Contraception for midlife women // *Menopause*. 2016. Vol. 23. № 1. P. 111–113.
47. Brunner R.L., Aragaki A., Barnabei V. et al. Menopausal symptom experience before and after stopping estrogen therapy in the Women's Health Initiative randomized, placebo-controlled trial // *Menopause*. 2010. Vol. 17. № 5. P. 946–954.

Hormone Therapy in the Transition Period of a Woman's Life

I.V. Kuznetsova, PhD, Prof.

Higher Medical School, Moscow

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

During the menopausal transition, the restructure of hormonal homeostasis causes a number of changes in the female body, which negatively affect the quality of life and can lead to the formation of chronic diseases. Preserving women's health and preventing possible negative consequences of hormonal imbalance are among the most important tasks facing the gynecologist at this time. The main resource for this task is hormone therapy, prescribed according to the indications in three variants. Hormonal contraception (combined and purely gestagenic) allows you to protect yourself from pregnancy while regulating the menstrual cycle and preventing of several types of cancer. Progestogens in a cyclic mode are indispensable for controlling uterine bleeding, regulating the menstrual cycle and preventing endometrial hyperplasia. Menopausal hormone therapy is aimed at relieving symptoms caused by estrogen deficiency and preventing certain chronic diseases. Dynamic changes in hormonal homeostasis in the transition period require not only a meaningful appointment of a particular type of therapy, but also the ability to make the transition between them, without disturbing the quality of life of a woman.

Key words: older reproductive age, menopausal transition, menopause, hormonal contraception, progestogens, menopausal hormone therapy

DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2020 ГОД

Второе полугодие

22 сентября

XIV научно-практическая конференция
«ГРИПП И ДРУГИЕ ВОЗДУШНО-КАПЕЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ»
с симпозиумом **«Итоги и уроки эпидемии COVID-19»**

8 – 9 октября

XVIII научно-практическая конференция
«СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»
(8 октября – Сокол, 9 октября – онлайн-конференция)

20 октября

XII научно-практическая конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ (КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ, ЭНДОКРИНОЛОГИЯ И ДР.)
по материалам международных конгрессов 2019–2020 годов»

29 – 30 октября

III гастроэнтерологический конгресс с международным участием
«ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ РОССИИ ОТ РОЖДЕНИЯ ДО СТАРОСТИ (НЕОНАТОЛОГИЧЕСКИЕ, ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ, ХИРУРГИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ)»

13 ноября

III Международная научно-практическая конференция
в рамках съезда Евразийской ассоциации неврологов
«ХРОНИЧЕСКИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В НЕВРОЛОГИИ: РЕАЛИИ, ПЕРСПЕКТИВЫ И ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ»

18–19 ноября

XI Российский конгресс с международным участием
«МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ОРГАНЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ»

2 декабря

XV междисциплинарная научно-практическая конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ»
с симпозиумом **«Проблемные вопросы бесплодного брака»**

9 – 10 декабря

I Российский конгресс
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГ 2020: ОНКО- И КАРДИОПРЕВЕНЦИЯ, СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ»

Роль маркеров дисфункции соединительной ткани в хирургическом лечении пролапса тазовых органов

В.Ф. Беженарь, д.м.н., проф., П.М. Паластин, к.м.н., Э.К. Дерий, Ш.М. Ажимова, О.А. Иванов

Адрес для переписки: Виталий Федорович Беженарь, bez-vitaly@yandex.ru

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Паластин П.М., Дерий Э.К. и др. Роль маркеров дисфункции соединительной ткани в хирургическом лечении пролапса тазовых органов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 22. С. 24–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-22-24-28

Пролапс тазовых органов – серьезная и актуальная проблема урогинекологии. При выборе метода хирургического лечения необходимо учитывать историю болезни, данные осмотра, инструментальных, генетических, биохимических, морфологических и иммуногистохимических исследований, в том числе результаты идентификации маркеров пролапса тазовых органов.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, предикторы, маркеры, экспрессия генов

Пролапс тазовых органов (ПТО) – серьезная и актуальная проблема урогинекологии. Согласно современным данным, этим заболеванием страдает порядка 47% женщин трудоспособного возраста [1]. Одной из главных причин ПТО считается дисплазия соединительной ткани – системный дефект волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, в результате которого нарушается поддерживающая и фиксирующая функция связочного аппарата [2]. На современном этапе ведущий метод лечения ПТО – хирургический. Существует более 300 видов оперативных вмешательств для коррекции патологии тазового

дна. К ним относятся различные пластические операции с использованием собственных тканей [3, 4] или сетчатых имплантатов. Из-за отсутствия единых критериев выбора способа хирургической коррекции рецидив ПТО после пластики тазового дна собственными тканями достигает значимых 30–58% [5, 6]: после передней кольпорафии – 31%, после задней – 35% [7]. Происходит это ввиду прогрессивного течения дисплазии соединительной ткани. При подобном патогенетическом механизме формирования ПТО, безусловно, возникает необходимость в применении синтетических имплантатов, что, однако, чревато развитием имплантат-

ассоциированных осложнений: эрозии слизистой влагалища над сеткой, смещения синтетического имплантата, развития болевого синдрома, диспареунии. Нельзя исключать и возможность рецидива, которая составляет 6,9% [8], а также возникновения ПТО *de novo* [9–11]. В связи с этим остро стоит вопрос о выборе тактики хирургического лечения ПТО с учетом морфологического и функционального состояния соединительной ткани.

О потенциальном развитии ПТО могут свидетельствовать анатомо-физиологические данные, состояние мышечного тонуса тазового дна, коморбидная патология, различные вещества, указывающие на дезорганизацию соединительной ткани, уровень экспрессии в периферической крови или тканях некоторых генов, влияющих на состояние тазового дна, и др. Методы диагностики ПТО принято разделять по способу получения исходного материала для анализа на инвазивные и неинвазивные. К неинвазивным относятся общеклинические и анатомо-физиологические данные, представляющие



собой потенциальные предикторы развития ПТО. При осмотре и сборе анамнеза важно обратить внимание на такие моменты, как профессиональная вредность, связанная с физическими нагрузками, высокий паритет, сопутствующие заболевания соединительной ткани (пролапс клапанов сердца, остеоартроз, привычные вывихи, грыжи передней брюшной стенки или отверстия диафрагмы, протрузии межпозвоночного диска и т.д.) [12, 13]. В одном из исследований было показано, что стрии могут быть маркером для определения слабости тазового дна, поскольку у пациенток с ПТО стрии встречались в несколько раз чаще, чем в контрольной группе [14].

Среди инвазивных методов диагностики следует выделить методу прогнозирования развития ПТО по градиенту давления мышц тазового дна на датчик тактильной визуализации [15, 16]. Установлено, что у женщин с ПТО градиент давления, измеряемый датчиком, в два – четыре раза меньше, чем у женщин контрольной группы [15]. Предлагается также измерять и описывать активное динамическое изменение тонуса мышц [16]. На основании данных о состоянии тонуса мышц в разных участках проводится биомеханическое картирование мышц тазового дна [17–20], что дает представление о поддерживающей физиологической функции мышечного аппарата. Бесспорными достоинствами этого метода являются его малоинвазивность и возможность использования для проведения скрининга.

Не стоит забывать о классических методах, позволяющих оценить количество и выраженность дефектов, уровень патологии мышечно-фасциальных структур: комплексном уродинамическом исследовании [21, 22], проктографии [23, 24], вагинотензометрии [25].

Отдельно следует упомянуть маркеры, определяемые в периферической крови и моче. В частности, с ПТО тесно связан оксипролин (гидроксипролин) [26–32]. Он входит в число основных аминокислот коллагена, что позволяет считать

его маркером, отражающим катаболизм этого белка. Повышение содержания оксипролина в крови при ПТО с высокой степенью вероятности коррелирует с результатами иммуногистохимического исследования тканей и соответствует клиническим проявлениям несостоятельности тазового дна [26]. Однако уровень данного маркера может повышаться и при других патологиях (остеопорозе, коллагенозах, аутоиммунных заболеваниях) [26], что делает его диагностическую значимость менее весомой. Дезоксиридинолин – еще один предиктор, определяемый в моче и указывающий на дезорганизацию соединительной ткани [29, 32, 33]. Потенциальным маркером ПТО считается N-концевой пропептид проколлагена 3. В исследовании В.В. Парейшвили и соавт. (2018) уровень данного маркера позволял идентифицировать недифференцированную дисплазию соединительной ткани у женщин на 22–36-й неделе гестации. Точность метода составила 91%, специфичность – 95%, чувствительность – 88% [34].

Более перспективный метод – установление активности экспрессии различных генов матричных металлопротеиназ (matrix metalloproteinase – MMP): MMP1, MMP3 и MMP9. В исследованиях была показана корреляционная взаимосвязь между уровнями экспрессии MMP1, MMP3 и ПТО [35, 36]. В отношении MMP9 сведения противоречивы. В недавнем исследовании, выполненном бразильскими учеными, статистически значимых различий в полиморфизмах C-1562T MMP9 между пациентками из основной группы и контролем не выявлено [37].

Еще одним маркером ПТО может служить активность гена NAT2. Были проанализированы результаты после хирургического лечения ПТО. Частота рецидивов у женщин с точечной мутацией гена NAT2 более чем в два раза превышала таковую в группе эффективного лечения [38], что свидетельствует о вовлеченности этого гена в этиопатогенез несостоятельности тазового дна.

Установлена ассоциация полиморфизма rs1800012 гена COL1A1 со стрессовым недержанием мочи и пролапсом [39]. В исследовании, проведенном на базе кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, продемонстрирована связь с этиологией ПТО гена 9q21 [40].

Ученые из Китая выделили новый ген WNK1, который может участвовать в развитии пролапса. После изучения данных они пришли к выводу, что этот маркер можно использовать для генетического скрининга и ранней диагностики так называемой слабости тазового дна [41].

Активность перечисленных генов определялась путем анализа периферической крови, доступность этого материала для анализа делает диагностику в большей степени простой и быстрой. В качестве еще одного субстрата для исследования могут выступать крестцово-маточные связки [42–51] и гораздо реже биоптат стенки влагалища [48, 49, 52, 53]. Зачастую именно крестцово-маточные связки вовлечены в патогенез синдрома слабости тазового дна, поэтому именно эти структуры изучаются на наличие нарушений, связанных с дезорганизацией соединительной ткани [54]. Однако в патогенезе заболевания задействованы и другие факторы.

Некоторые маркеры, определяемые в крестцово-маточных связках, были напрямую связаны с окислительным стрессом. Этот патофизиологический процесс участвует в патогенезе ПТО, способствует метаболическим расстройствам во внеклеточном матриксе. Предполагается, что он ассоциируется с матриксными металлопротеиназами, тканевым ингибитором металлопротеиназы и трансформирующим фактором роста бета-1, хотя, возможно, и косвенно [55]. Помимо этого гипоксия и окислительный стресс могут снизить синтез белка в мышцах тазового дна, результатом чего станет мышечная атрофия. Индуцируемый гипоксией фактор 1-альфа (hypoxia inducible factor 1 alpha – HIF-1-альфа) выступает в качестве активатора для ряда генов, участвующих в клеточ-

ном ответе на гипоксию. Многие из этих генов могут быть своеобразными предикторами пролапса [56]. К маркерам, связанным с окислительным стрессом и ПТО, можно отнести 8-гидроксидезоксигуанозин и 4-гидроксиноненал [42], фосфатидилинозитол-3-киназу/протеинкиназу В [43], митофузин 2 [44]. Выделяют и другие маркеры: уровень экспрессии генов COMP, NDP и SNAI2 [46], HOXA11 и MMP2 [54], концентрации глутатионпероксидазы 1 [45], флавопротеинов переноса электрона, аполипопротеина А₁, актина, трансгелина, кофилина 1, циклофилина А, миозина и галектина 1 [47], трансформирующего фактора роста бета-1 [48]. Все эти предикторы определялись с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). В качестве биоптата могут выступать и ткани влагалища. В исследованиях была доказана связь пролапса с некоторыми маркерами: интерфероном гамма, его рецепторами 1 и 2 (диагностический метод – ПЦР) [49], экспрес-

сией гена BMP1 (диагностический метод – ПЦР) [52], экспрессией коллагена 1 и 3, фактора роста тромбоцитов, MMP3 (диагностический метод – иммуногистохимия) [53], уровнем HIF-1-альфа в стромальных клетках ткани влагалища (диагностический метод – иммуногистохимия) [56]. Надо отметить, что уровень HIF-1-альфа оценивался также в крестцово-маточных связках, и вновь была обнаружена ассоциация данного предиктора с этиологией ПТО [57, 58]. Не обошлось и без установления уровня экспрессии MMP1, что опять подтвердило связь с ПТО [50]. Кроме того, была зарегистрирована корреляция определенных локусов на хромосомах 10q и 17q с ПТО [51]. При этом исследование генома человека – один из наиболее точных методов, который дает возможность раннего прогнозирования развития заболевания. Его внедрение в диагностику могло бы помочь выявлению предрасположенности к пролапсу в более раннем возрасте. При решении вопроса о способе хирургического лечения долж-

ны быть учтены данные осмотра, анамнеза, инструментального, генетического, биохимического, морфологического и иммуногистохимического исследований, включая определение маркеров, характеризующих дисфункцию соединительной ткани. В каждом конкретном случае могут применяться различные методики для обнаружения маркеров ПТО. После получения результатов о морфофункциональном состоянии тазового дна можно переходить к выбору оперативного вмешательства. Если имеются факторы риска и выявляются предикторы дисплазии соединительной ткани, лучше задуматься об использовании синтетических имплантатов. В иной ситуации, когда состояние соединительной ткани находится в норме и описанные выше маркеры отсутствуют, целесообразнее прибегнуть к пластике собственными тканями, дополненной физиотерапией или объемообразующими филлерами, чтобы избежать имплантат-ассоциированных осложнений или рецидива. ❁

Литература

1. Краснополяский В.И., Буянова С.Н., Петрова В.Д. Комбинированное лечение больных с опущением и выпадением внутренних половых органов и недержанием мочи с применением антистрессовых технологий. Пособие для врачей. М., 2003.
2. Дубинская Е.Д., Бабичева И.А., Барабанова О.Э. и др. Эффективность различных хирургических методов коррекции пролапса тазовых органов // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2014. № 11-2. С. 195–197.
3. Афанасова Е.П. Реконструктивно-пластические операции на тазовом дне при пролапсе гениталий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
4. Гутикова Л.В. Пролапс гениталий: современное состояние проблемы // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2012. № 1. С. 86–89.
5. Olsen A.L., Smith V.J., Bergstrom J.O. et al. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence // Obstet. Gynecol. 1997. Vol. 89. № 4. P. 501–506.
6. Whiteside J.L., Weber A.M., Meyn L.A., Walters M.D. Risk factors for prolapse recurrence after vaginal repair // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 191. № 5. P. 1533–1538.
7. Beer M., Kuhn A. Surgical techniques for vault prolapse: a review of literature // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2005. Vol. 119. № 2. P. 144–155.
8. Sivaslioglu A.A., Unlubilgin E., Dolen I. A randomized comparison of polypropylene Mesh surgery with site-specific surgery in the treatment of cystocele // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 2008. Vol. 19. № 4. P. 467–471.
9. Беженарь В.Ф., Богатырева Е.В., Цуладзе Л.К., Цыпурдеева А.А. Осложнения, возникающие при хирургическом лечении пролапса тазовых органов с использованием системы Prolift // Журнал акушерства и женских болезней. 2009. Т. 58. № 5. С. m25–m26.
10. Солюянов М.Ю., Любарский М.С., Королева Е.Г., Ракитин Ф.А. Ошибки и осложнения хирургического лечения пролапса тазовых органов с использованием синтетических материалов // Успехи современного естествознания. 2012. № 10. С. 48–52.
11. Daneshgari F. Words of wisdom. Re: FDA public health notification: serious complications associated with transvaginal placement of surgical mesh in repair of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence // Eur. Urol. 2009. Vol. 55. № 5. P. 1235–1236.



12. Доценко Н.Я., Герасименко Л.В., Боев С.С. и др. Проявления неклассифицированной дисплазии соединительной ткани в зависимости от возраста. Прогноз // Украинский ревматологический журнал. 2012. № 47. С. 19–23.
13. Кадурин Т.И., Аббакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу // Вестник Ивановской медицинской академии. 2014. Т. 19. № 3. С. 5–11.
14. Kurt S., Toz E., Canda M.T. et al. Can striae be used as a marker for the prediction of pelvic organ prolapse? // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014. Vol. 180. P. 116–119.
15. Van Raalte H., Egorov V. Tactile imaging markers to characterize female pelvic floor conditions // Open J. Obstet. Gynecol. 2015. Vol. 5. № 9. P. 505–515.
16. Van Raalte H., Egorov V. Characterizing female pelvic floor conditions by tactile imaging // Int. Urogynecol. J. 2015. Vol. 26. № 4. P. 607–609.
17. Lucente V., van Raalte H., Murphy M., Egorov V. Biomechanical paradigm and interpretation of female pelvic floor conditions before a treatment // Int. J. Womens Health. 2017. Vol. 9. P. 521–550.
18. Egorov V., Lucente V., Shobeiri S.A. et al. Biomechanical mapping of the female pelvic floor: uterine prolapse versus normal conditions // EC Gynaecol. 2018. Vol. 7. № 11. P. 431–446.
19. Egorov V., Shobeiri S.A., Takacs P. et al. Biomechanical mapping of the female pelvic floor: prolapse versus normal conditions // Open J. Obstet. Gynecol. 2018. Vol. 8. № 10. P. 900–924.
20. Hoyte L., Egorov V. Preoperative biomechanical mapping of the female pelvic floor // Glob. Imaging Insights. 2018. Vol. 3. № 5. ID 10.
21. Аполихина И.А., Додова Е.Г., Бородина Е.А. и др. Дисфункция тазового дна: современные принципы диагностики и лечения // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 22. С. 16–23.
22. Baeßler K., Aigmüller T., Albrich S. et al. Diagnosis and therapy of female pelvic organ prolapse. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2e-Level, AWMF Registry Number 015/006, April 2016 // Geburtshilfe Frauenheilkd. 2016. Vol. 76. № 12. P. 1287–1301.
23. Беженарь В.Ф., Богатырева Е.В., Павлова Н.Г. и др. Диагностика и хирургическое лечение ректоцеле при пролапсе тазовых органов с использованием системы Prolift // Журнал акушерства и женских болезней. 2010. Т. 59. № 2. С. 12–21.
24. Patcharatrakul T., Rao S.S.C. Update on the pathophysiology and management of anorectal disorders // Gut Liver. 2018. Vol. 12. № 4. P. 375–384.
25. Зиганишин А.М., Кулавский Е.В., Зиганишина Э.А. Метод компьютерного вагинотензометрического исследования силы сокращений запирающей мышцы влагалища // Фундаментальные исследования. 2013. № 5-2. С. 283–285.
26. Лукьяненко Н.С., Исквиц М.Ю., Кенс К.А., Макух Г.В. Маркеры нарушения фибриллогенеза у детей с различными вариантами течения пиелонефрита // Почка. 2018. Т. 7. № 2. С. 100–106.
27. Кильдиярова Р.Р., Углова Д.Ф. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа врожденных пороков сердца у женщин и их новорожденных детей // Архив внутренней медицины. 2015. № 4. С. 38–42.
28. Щербина Н.А., Ламиа А. Сравнительная эффективность способов консервативной коррекции пролапса гениталий у женщин в перименопаузе // Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe. 2016. Т. 12. № 16. С. 39–41.
29. Ильина И.Ю., Маликова В.О., Чикишева А.А., Доброхотова Ю.Э. Значимость маркеров распада коллагена в развитии пролапса гениталий в послеоперационном периоде у женщин после гистерэктомии // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2011. № 3. С. 52–55.
30. Кох Л.И., Назаренко Л.П., Дорош Т.Н. и др. Клинические аспекты дисплазии соединительной ткани у женщин с опущениями и выпадениями внутренних половых органов // Сибирский медицинский журнал. 2008. Т. 23. № 4-1. С. 24.
31. Фадеева Т.С. Биохимические и клинические проявления дисплазии соединительной ткани у женщин с опущениями и выпадениями внутренних половых органов // Образование и наука в современных условиях. 2016. № 2-1. С. 61–62.
32. Ильина И.Ю., Маликова В.О., Чикишева А.А. и др. Значимость биохимических маркеров распада коллагена в прогнозировании рецидива пролапса гениталий у женщин с дисплазией соединительной ткани // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2012. № 1. С. 44–46.
33. Ильина И.Ю. Особенности диагностики, лечения, ведения гинекологических заболеваний у больных с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013.
34. Парейшвили В.В., Вахромеев А.П., Ситникова О.Г. и др. Исследование содержания N-терминального пропептида проколлагена III типа для диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных женщин // Таврический медико-биологический вестник. 2018. Т. 21. № 1. С. 110–115.
35. Ханзадян М.Л., Радзинский В.Е., Донников А.Е. Роль генетических полиморфизмов MMP и TIMP в генезе пролапса гениталий // Медицинский вестник Юга России. 2017. Т. 8. № 4. С. 82–87.
36. Русина Е.И., Беженарь В.Ф., Иващенко Т.Э. и др. Особенности полиморфизма генов MMP1, MMP3, PAI1 у больных с пролапсом тазовых органов и стрессовым недержанием мочи // Акушерство и гинекология. 2014. № 9. С. 63–68.
37. Ghersele F.R., Souto R.P., Gonzales E.W.P. et al. Assessment of metalloproteinase matrix 9 (MMP9) gene polymorphisms risk factors for pelvic organ prolapse in the Brazilian population // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2019. Vol. 41. № 3. P. 164–169.

38. Дубинская Е.Д., Колесникова С.Н., Хамошина М.Б. и др. Полиморфизм гена NAT2 как предиктор рецидивов после хирургического лечения пролапса тазовых органов // Вестник Российской академии медицинских наук. 2017. Т. 72. № 6. С. 466–472.
39. Cartwright R., Kirby A.C., Tikkinen K.A. et al. Systematic review and metaanalysis of genetic association studies of urinary symptoms and prolapse in women // Am. J. Obstet. Gynecol. 2015. Vol. 212. № 2. ID 199.
40. Khadzhieva M.B., Kolobkov D.S., Kamoeva S.V. et al. Verification of the chromosome region 9q21 association with pelvic organ prolapse using regulomedb annotations // Biomed Res. Int. 2015. Vol. 2015. ID 837904.
41. Rao S., Lang J., Zhu L., Chen J. Exome sequencing identifies a novel gene, wnk1, for susceptibility to pelvic organ prolapse (POP) // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 3. ID e0119482.
42. Fang G., Hong L., Liu C. et al. Oxidative status of cardinal ligament in pelvic organ prolapsed // Exp. Ther. Med. 2018. Vol. 16. № 4. P. 3293–3302.
43. Li B.S., Guo W.J., Hong L. et al. Role of mechanical strain-activated PI3K/Akt signaling pathway in pelvic organ prolapsed // Mol. Med. Rep. 2016. Vol. 14. № 1. P. 243–253.
44. Lu Y., Chen H.Y., Wang X.Q., Wang J.X. Correlations between Mitofusin 2 expression in fibroblasts and pelvic organ prolapse: an in vitro study // Chin. Med. J. (Engl.). 2017. Vol. 130. № 24. P. 2951–2959.
45. Hong S., Hong L., Li B. et al. The role of GPX1 in the pathogenesis of female pelvic organ prolapsed // PLoS One. 2017. Vol. 12. № 8. ID e0181896.
46. Xie R., Xu Y., Fan S., Song Y. Identification of differentially expressed genes in pelvic organ prolapse by RNA-Seq // Med. Sci. Monit. 2016. Vol. 22. P. 4218–4225.
47. Sun Z.J., Zhu L., Lang J.H. et al. Proteomic analysis of the uterosacral ligament in postmenopausal women with and without pelvic organ prolapse // Chin. Med. J. (Engl.). 2015. Vol. 128. № 23. P. 3191–3196.
48. Liu C., Wang Y., Li B.S. et al. Role of transforming growth factor β -1 in the pathogenesis of pelvic organ prolapse: a potential therapeutic target // Int. J. Mol. Med. 2017. Vol. 40. № 2. P. 347–356.
49. Zhao B., Yan J., Wu H. et al. Interferon- γ and its pathway-associated gene expression in the vaginal tissue of premenopausal females with pelvic organ prolapsed // Exp. Ther. Med. 2014. Vol. 8. № 4. P. 1145–1149.
50. Feng Y., Wang Y., Yan B. et al. Matrix metalloproteinase-1 expression in women with and without pelvic organ prolapse: a systematic review and metaanalysis // Clin. Transl. Sci. 2016. Vol. 9. № 5. P. 267–273.
51. Allen-Brady K., Cannon-Albright L.A., Farnham J.M., Norton P.A. Evidence for pelvic organ prolapse predisposition genes on chromosomes 10 and 17 // Am. J. Obstet. Gynecol. 2015. Vol. 212. № 6. ID 771.
52. Borazjani A., Kow N., Harris S. et al. Transcriptional regulation of connective tissue metabolism genes in women with pelvic organ prolapse // Female Pelvic Med. Reconstr. Surg. 2017. Vol. 23. № 1. P. 44–52.
53. Vetuschi A., D'Alfonso A., Sferra R. et al. Changes in muscularis propria of anterior vaginal wall in women with pelvic organ prolapse // Eur. J. Histochem. 2016. Vol. 60. № 1. ID 2604.
54. Yilmaz N., Ozaksit G., Terzi Y.K. et al. HOXA11 and MMP2 gene expression in uterosacral ligaments of women with pelvic organ prolapsed // J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc. 2014. Vol. 15. № 2. P. 104–108.
55. Liu C., Yang Q., Fang G. et al. Collagen metabolic disorder induced by oxidative stress in human uterosacral ligament-derived fibroblasts: a possible pathophysiological mechanism in pelvic organ prolapsed // Mol. Med. Rep. 2016. Vol. 13. № 4. P. 2999–3008.
56. Jakus I.A., Jakus D., Aračić N. et al. Immunohistochemical expression of hypoxia-inducible factor-1 α in stromal cells of vaginal tissue in post-menopausal women with pelvic organ prolapsed // Indian J. Med. Res. 2017. Vol. 146. Suppl. P. S63–S67.
57. Zhao X., Ma C., Li R. et al. Hypoxia induces apoptosis through HIF-1 α signaling pathway in human uterosacral ligaments of pelvic organ prolapse // Biomed Res. Int. 2017. Vol. 2017. ID 8316094.
58. Zhao X., Liu L., Li R. et al. Hypoxia-inducible factor 1- α (HIF-1 α) induces apoptosis of human uterosacral ligament fibroblasts through the death receptor and mitochondrial pathways // Med. Sci. Monit. 2018. Vol. 24. P. 8722–8733.

Role of Connective Tissue Dysfunction Markers in Surgical Treatment of Pelvic Prolapse

V.F. Bezhenar, PhD, Prof., P.M. Palastin, PhD, E.K. Dery, Sh.M. Azhimova, O.A. Ivanov

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Vitaly F. Bezhenar, bez-vitaly@yandex.ru

Pelvic organ prolapse is a serious and relevant urogynecological problem. Choosing a method of surgical treatment, it is necessary to take into account medical history, clinical, instrumental, genetic, biochemical, morphological and immunohistochemical examinations. Combination of various methods is used to identify pelvic organ prolapse markers in each clinical case.

Key words: pelvic organ prolapse, predictors, markers, gene expression

КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА РЕНТГЕНОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ

9-11/11/2020



ПРЕЗИДЕНТ КОНГРЕССА

проф. Шахов Борис Евгеньевич

ПРЕЗИДЕНТ ROPP

проф. Синицын Валентин Евгеньевич

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

- Общая рентгенодиагностика, компьютерная и магнитно-резонансная томография
- Современные методики ранней диагностики онкологических заболеваний
- Радиотерапия
- Ультразвуковая диагностика
- Радиология и гибридные технологии визуализации
- Медицинская физика, радиационная безопасность, контроль
- Информационные технологии, телемедицина
- Организация лучевой диагностики

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

Прием тезисов – до 17 августа 2020 г.

ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ

+7 (812) 677 31 56

welcome@congress-ph.ru

www.congress-ph.ru

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО

РЕНТГЕНОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ

+7 (495) 942 40 20

russian-radiology.ru

Фитоэстрогены: перспективы применения

О.В. Филиппова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Всеволодовна Филиппова, ffiona@mail.ru

Для цитирования: Филиппова О.В. Фитоэстрогены: перспективы применения // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 22. С. 30–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-22-30-36

В статье рассмотрены химическое строение, фармакокинетика и механизмы действия фитоэстрогенов – природных растительных пищевых соединений, напоминающих эстрогены человека по химической структуре и биологической активности. Представлен обзор работ, посвященных влиянию фитоэстрогенов на репродуктивное здоровье, метаболизм, риски развития различных опухолей, состояние нервной, сердечно-сосудистой, костной и иммунной систем. Результаты исследований позволяют предполагать, что роль фитоэстрогенов в профилактике и терапии многих заболеваний будет пересмотрена. Отмечены перспективы использования фитоэстрогенов вместе с соединениями, способными принести максимальную пользу. В качестве примера подобного комплекса приведен Хепиклим. Компоненты, входящие в его состав, взаимно дополняют и потенцируют эффекты друг друга, обеспечивая многоцелевое решение проблем с женским здоровьем.

Ключевые слова: фитоэстрогены, изофлавоны сои, перименопауза, Хепиклим

Фитоэстрогены представляют собой природные нестероидные фенольные соединения растений, которые из-за молекулярной структуры и размера напоминают эстрогены человека, в частности эстрадиол (17-бета-эстрадиол). У растений фитоэстрогены функционируют не как гормоны, а как фитохалконы – низкомолекулярные соединения, которые синтезируются и накапливаются во время стресса и атак микроорганизмов. Эти соединения обладают антибактериальными, фунгистатическими, противовирусными и антиоксидантными свойствами [1, 2]. Фитоэстрогены давно применяются в качестве альтернативы заме-

стительной гормональной терапии при климактерическом синдроме [1–5]. В то же время имеющиеся знания позволяют предположить, что фитоэстрогены могут также влиять на ряд физиологических и патологических процессов, связанных с размножением, бесплодием, ремоделированием костей, кожи, сердечно-сосудистой, нервной, иммунной системами и метаболизмом. Кроме того, они могут быть полезны для профилактики и лечения симптомов менопаузы, старения кожи, остеопороза, рака, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, иммунных и метаболических заболеваний [1–8]. Вместе с тем до сих пор отсутствует единое

мнение об эффективности фитоэстрогенов и состояниях, при которых их целесообразно использовать [4, 5]. В настоящей работе будут проанализированы возможности применения различных фитоэстрогенов в медицине.

Химическое строение фитоэстрогенов и их источники

Фитоэстрогены подразделяют на две основные группы: флавоноиды и нефлавоноиды. К флавоноидам относятся изофлавоны, куместаны и пренилфлавоноиды, а к нефлавоноидам – лигнаны и производные резорцинола/стильбена. Структура основных фитоэстрогенов представлена на рис. 1 [2]. Часто в одном растении можно обнаружить несколько типов фитоэстрогенов, а одни и те же фитоэстрогены могут содержаться в различных видах растений [1, 3].

Изофлавоны

Среди основных изофлавонов необходимо выделить генистеин, даидзеин, глицитеин, формонетин и биоханин А, содержащиеся в соевых бобах (*Glycine max*). Изофлавоны сои, по данным К. Setchell, самая изученная группа фитоэстрогенов: за последние 30 лет о них опубликовано более 15 000 статей [5].

На количество изофлавонов в растительном сырье влияют условия выращивания и сорт растения. Так, их концентрация резко повышается во время стресса (например, пониженная влажность, воздей-

ствии патогенных микроорганизмов или заболевания растений) и в значительной степени зависит от экологических и климатических условий: температуры, осадков, периода сбора урожая или плодородия почвы. Конечная концентрация изофлавонов также определяется обработкой после сбора урожая [1]. Преобладающими формами изофлавонов в соевых бобах являются генистеин и даидзеин и в меньшей степени глицитеин. Они конъюгированы с различными сахарами с образованием малонилагликозидов, ацетилгликозидов и гликозидов. Даидзеин может метаболизироваться в эквол, который имеет более высокий эстрогенный потенциал, чем исходное вещество, в то время как генистеин и глицитеин могут преобразоваться в метаболиты без эстрогенной активности [3, 9].

Другие бобовые тоже могут быть источниками изофлавонов. В частности, красный клевер (*Trifolium pratense*) содержит биоантин А и формонетин, который в желудочно-кишечном тракте человека превращается в даидзеин [1, 3]. Если корм сельскохозяйственных животных богат изофлавонами, последние в большом количестве обнаруживаются в молоке (при этом преобладает эквол) [1].

Куместаны

К основным куместанам относятся куместрол, 4'-метоксикуместрол, репенсол и трифолиол (см. рис. 1). Куместрол содержится в красном клевере, шпинате, брюссельской капусте и бобовых, таких как соя. Высокая концентрация куместанов отмечается в горохе, фасоли, ростках люцерны и клевера.

Пренилфлавоноиды

Пренилфлавоноиды содержатся в хмеле и пиве. Наиболее сильным из них является 8-пренилнарингенин [1, 3].

Лигнаны

Лигнаны – представители нефлавоноидных фитоэстрогенов со слабой эстрогенной активностью. Предшественники лигнанов являются компонентами клеточной стенки ра-

стения и содержатся в масличных растениях (семенах льна, кунжуте, сое, рапсе), зерновых злаках (пшеница, овсе, ржаной крупе, различных овощах и фруктах). Лигнаны (энтеродиол и энтеролактон) образуются из предшественников под воздействием кишечных бактерий и выступают в качестве основного источника фитоэстрогенов в западной диете [1, 3, 8].

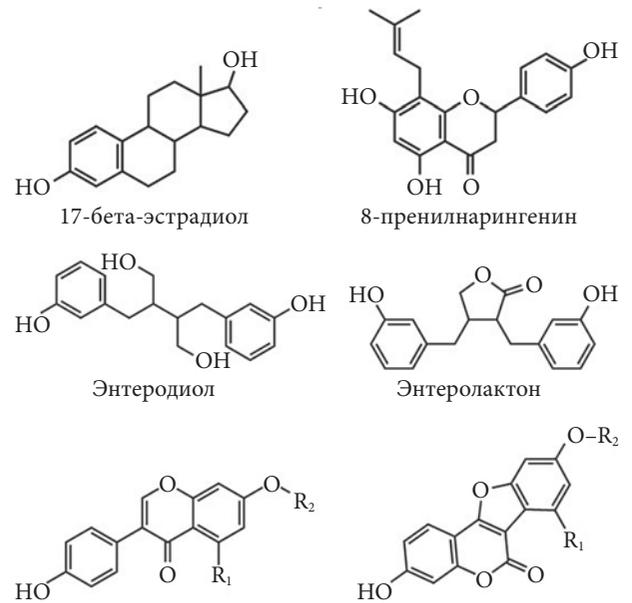
Ресвератрол

Иногда к нефлавоноидным фитоэстрогенам (производным стильбенов) относят ресвератрол. Он присутствует в винограде, ягодах, арахисе и отдельных чаях. После приема внутрь ресвератрол всасывается энтероцитами и подвергается конъюгированию с сульфатом и глюкуронатом [3].

Фармакокинетика фитоэстрогенов

Фитоэстрогены поступают с пищей. Конъюгированные формы изофлавонов не всасываются в кишечнике и не являются биодоступными или биологически активными.

Метаболизм изофлавонов соевых бобов у человека хорошо описан в литературе. В желудочно-кишечном тракте под влиянием бактериальных бета-глюкозидаз неактивные изофлавоны гидролизуются в биоактивные агликоны. В то время как некоторые другие агликоны устойчивы к деградации и поступают в толстую кишку, даидзеин, генистеин и глицитеин подвергаются дальнейшей трансформации кишечной флорой. Даидзеин может метаболизироваться до эквола, метаболита с сильной эстрогенной и антиоксидантной активностью, а также до других, менее активных производных. Индивидуумы отличаются способностью трансформировать изофлавоны в конкретные метаболиты [1, 3, 5, 10]. Так, нет исчерпывающего объяснения, почему некоторые люди производят эквол, а другие нет. Известно, что японцам, китайцам и корейцам это удается лучше, чем неазиатам. Подобная способность объясняется генетикой, составом кишечной микробиоты и диетой [3, 5, 9, 10]. Наиболее вероятно отсутствие или неактив-



Изофлавоны	R ₁	R ₂	Куместаны	R ₁	R ₂
Даидзеин	H	H	Куместрол	H	H
Формонетин	H	CH ₃	4'-метоксикуместрол	H	CH ₃
Генистеин	OH	H	Репенсол	OH	H
Биоханин А	OH	CH ₃	Трифолиол	OH	CH ₃

Рис. 1. Химическая структура эстрадиола и основных фитоэстрогенов

ность экволпродуцирующей микрофлоры кишечника, поскольку манипулирование диетой с помощью пре- и пробиотиков не смогло стимулировать выработку эквола. Если соевый продукт не подвергся ферментации, то доля биологически активных неконъюгированных продуктов будет относительно небольшой. После циркуляции в плазме фитоэстрогены метаболизируются в печени и выводятся с мочой [1, 3].

Метаболизм изофлавонов значительно отличается у животных разных видов и особенно у людей и грызунов, что необходимо учитывать при экстраполяции данных экспериментальных исследований [1].

Биодоступность и фармакокинетика изофлавонов зависят от текстуры пищевых ингредиентов, источника или формы потребляемой пищи. Жидкая пища абсорбируется быстрее и имеет более высокую концентрацию в плазме, чем твердая. Обработка значительно влияет на содержание изофлавонов и состав соевого белка. У многих

соевых пищевых продуктов в Азии по сравнению с их аналогами на Западе выше содержание биодоступных и биологически активных гликонов [5, 10].

Механизмы действия фитоэстрогенов

Выделяют два типа механизмов действия фитоэстрогенов: связанные с модуляцией транскрипционной активности ядерных рецепторов и не связанные с передачей сигналов ядерного рецептора [11]. Поскольку фитоэстрогены по химической структуре схожи с эндогенным эстрадиолом, они способны связываться с рецепторами эстрогена (РЭ) альфа и бета [1, 3, 5]. РЭ-альфа стимулируют пролиферацию клеток, тогда как РЭ-бета ответственны за апоптоз клеток. РЭ-бета расположены преимущественно в костях, легких, предстательной железе, мочевом пузыре, коже и мозге, а РЭ-альфа – в основном в молочной железе, яичках, матке, почках и гипофизе. РЭ-альфа физиологически значимее для женщин, в то время как роль РЭ-бета, по-видимому, не зависит от пола [3].

Фитоэстрогены характеризуются сродством к РЭ и эстрогенной активностью. В целом, у фитоэстрогенов эстрогенная активность ниже, чем у эстрадиола [2]. Однако аффинность изофлавонов к РЭ-бета приблизительно в пять раз выше, чем к РЭ-альфа, в отличие от эстрадиола, аффинность которого к обоим типам рецепторов примерно одинакова. Для генистеина концентрация, необходимая для активации РЭ-бета, намного ниже, чем для активации РЭ-альфа [3, 5].

На основе исследований *in vitro* и *in vivo* получен ранговый порядок фитоэстрогенной активности: эстрадиол > генистеин и эквол > глицистеин > даидзеин > формонетин и биоханин А [1]. В отношении эстрогена фитоэстрогены ведут себя либо как агонисты (при его дефиците), либо в высоких концентрациях как антагонисты, которые, связываясь с РЭ, блокируют действие эндогенного эстрогена [1, 3]. Более современный подход классифицирует фитоэстрогены на се-

лективные модуляторы эстрогена и селективные регуляторы тканевого действия эстрогена [12]. Изофлавоны и лигнаны также функционируют как ингибиторы ароматазы цитохрома P450, которая катализирует превращение андрогенов в эстроген [4].

Еще одна мишень для фитоэстрогенов – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptors – PPAR) [11]. PPAR представляют собой ядерные рецепторы, которые присутствуют в трех изоформах: альфа, бета и гамма. Изофлавоны (формонетин, биоханин А, генистеин и даидзеин) могут активировать PPAR-альфа, главный регулятор генов, которые участвуют в бета-окислении жирных кислот и воспалении сосудов, а также PPAR-бета, который может быть активирован длинноцепочечными жирными кислотами и выступает как датчик жирных кислот, регулируя различные гены, вовлеченные в липидный метаболизм. Несколько фитоэстрогенов, включая генистеин, даидзеин и ресвератрол, могут связываться с PPAR-гамма, модулируя его транскрипционную активность. PPAR-гамма играет центральную роль в регуляции адипогенеза, активация PPAR-гамма улучшает чувствительность к инсулину и гомеостаз глюкозы [12].

Изофлавоны – чрезвычайно мощные антиоксиданты, характеризующиеся более высокой антиоксидантной активностью, чем витамины С или Е, причем S-эвол обладает самой высокой антиоксидантной активностью [5].

Фитоэстрогены способны активировать серотонинергические рецепторы, рецепторы инсулиноподобного фактора роста 1, индукцию метилирования ДНК, влиять на тирозинкиназы, циклический аденозинмонофосфат, фосфатидилинозитол-3-киназу/протеинкиназу В и митоген-активируемую протеинкиназу, транскрипцию. Благодаря этой способности фитоэстрогены оказывают антиоксидантное, антипролиферативное, антимуtagenное и антиангиогенное действие [3, 5, 11].

Фитоэстрогены и репродуктивное здоровье

Фитоэстрогены по-разному влияют на репродуктивный процесс, что зависит от многих факторов. Изофлавоны могут изменять время наступления половой зрелости и функции яичников у животных. Генистеин способен стимулировать выработку прогестерона в яичниках, выработку эстрадиола и продукцию циклического аденозинмонофосфата, созревание ооцитов и развитие зиготы на стадии предимплантации [5]. По данным нескольких исследований, изофлавоны, содержащиеся в молочных смесях, влияют на репродуктивное развитие детей [3].

Наиболее изучена возможность использования фитоэстрогенов в перименопаузе. М. Chen и соавт. выполнили метаанализ 15 высококачественных рандомизированных клинических исследований. Оказалось, что прием фитоэстрогенов не приводил к изменению индекса Куппермана по сравнению с плацебо, но значительно уменьшал частоту приливов, не увеличивая при этом частоту побочных эффектов. Назначение фитоэстрогенов с целью облегчения вазомоторных симптомов в перименопаузе представляется целесообразным, поскольку до 74% женщин в постменопаузе, вплоть до 70 лет, отмечают приливы, которые могут негативно сказываться на качестве жизни. Отсутствие значительного снижения индекса Куппермана, который позволяет оценить выраженность 11 менопаузальных симптомов, ставит под сомнение полезность фитоэстрогенов для облегчения других симптомов менопаузы [4].

Большинство авторов находят благоприятным влияние регулярного употребления изофлавонов сои на здоровье и качество жизни женщин в пери- и постменопаузе [1, 3, 5, 9]. При этом изофлавоны в отличие от заместительной и менопаузальной гормональной терапии не повышают риск развития рака молочных желез и эндометрия, а также не увеличивают риск тромбообразования [3]. Вместе с тем Европейское агентство по безопасности продуктов питания пришло к вы-



воду о недостаточности имеющихся доказательств для установления взаимосвязи между уменьшением вазомоторных симптомов, вызванных менопаузой, и потреблением изофлавонов сои [2, 7].

Лигнаны не столь широко изучены, как изофлавоны, но накопленные в настоящее время данные свидетельствуют о том, что их эффективность для снижения вазомоторных симптомов менопаузы не превышала таковую плацебо [3].

Фитоэстрогены и сердечно-сосудистые заболевания

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о нормализации липидного обмена под действием изофлавонов. Потребление фитоэстрогенов, полученных из сои, может снижать уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и повышать уровень холестерина липопротеинов высокой плотности в плазме, уменьшать концентрацию триглицеридов в плазме, ингибировать окисленные липопротеины низкой плотности, снижать артериальное давление и уровень С-реактивного белка [1, 3, 5, 13].

Влияние изофлавонов на эндотелиальную функцию и тонус сосудов активно изучалось. Генистеин и эквол как у женщин, так и у мужчин обладают сильным сосудорасширяющим эффектом, который, вероятно, связан с механизмом, зависимым от оксида азота. По результатам двух метаанализов, изофлавоны сои улучшают эндотелиальную функцию у женщин в постменопаузе, что в долгосрочной перспективе должно приводить к снижению артериального давления. Так, после шести месяцев приема изофлавонов у женщин в постменопаузе отмечены увеличение эндотелиальной вазодилатации и сокращение количества молекул клеточной адгезии. Изофлавоны могут усиливать почечный кровоток, экскрецию натрия и ингибировать активность ангиотензин-превращающего фермента. При этом гипотензивный эффект изофлавонов более заметен у пациентов с артериальной гипертензией, чем у нормотоников [3, 5].

Фитоэстрогены и ожирение

Фитоэстрогены могут увеличивать безжировую массу и уменьшать массу жира, ингибируя жизненный цикл адипоцитов. Действие фитоэстрогенов связано прежде всего с их способностью активировать или подавлять передачу сигналов PPAR-гамма в адипоцитах. В экспериментах на крысах было обнаружено, что несколько фитоэстрогенов, в том числе генистеин и даидзеин, помимо ингибирования липогенеза, индуцируют липолиз, угнетая циклический аденозинмонофосфат в адипоцитах, что замедляет накопление триглицеридов и предотвращает их гипертрофию. Формонетин стимулирует липолиз и усиливает высвобождение глицерина в адипоцитах [5]. Введение куместрола животным на диете с высоким содержанием жиров активировало липолиз в депо белой жировой ткани и таким образом предотвращало ожирение [3].

Исследования показывают, что фитоэстрогены из сои и ее продуктов помогают людям сбросить вес. Длительный прием изофлавонов может снизить концентрацию висцеральной жировой ткани и сывороточного лептина. Потерю жира можно объяснить способностью фитоэстрогенов индуцировать апоптоз адипоцитов, а также подавлять аппетит [3].

Фитоэстрогены могут модулировать секреторный профиль адипоцитов, купируя воспаление, возникающее при ожирении. Генистеин снижает синтез провоспалительных интерлейкинов (6 и 8) у мышей, а у человека – экспрессию лептина в фибробластах. Кроме того, добавки на основе генистеина приводят к активации интерферона бета-1. Даидзеин регулирует провоспалительную экспрессию гена, активируя PPAR-альфа и PPAR-гамма, а также ингибируя киназный путь в адипоцитах и макрофагах. Эти эффекты включают пониженную экспрессию хемоаттрактантного белка моноцитов 1 и интерлейкина 6 и повышенную экспрессию адипонектина [12].

Как продемонстрировал метаанализ девяти рандомизированных клинических исследований, все из которых были проведены с участием жен-

щин в постменопаузе, фитоэстрогены сои способны помочь похудеть [12]. В более позднем метаанализе, который включил 23 рандомизированных клинических исследования и 1880 женщин, выявлена корреляция между добавками фитоэстрогена и уменьшением окружности талии за счет висцерального жира [9]. Напротив, у женщин с расстройствами, связанными с ожирением (сахарным диабетом, артериальной гипертензией, гиперлипидемией), на фоне приема фитоэстрогена масса тела увеличивалась. По данным метаанализа, к неблагоприятным изменениям в составе тела может привести даидзеин в отличие от соевых продуктов или смеси изофлавонов. Был сделан вывод, что влияние фитоэстрогенов на массу тела специфично для соединения и зависит от основного метаболического статуса человека [9, 12]. Очевидно, что при определенных обстоятельствах добавки фитоэстрогена могут способствовать снижению массы тела и объема висцеральной жировой ткани. Поскольку фитоэстрогены оказывают благоприятное действие не только на количество жировой ткани, но и на ее метаболизм и секреторный профиль, они могут быть эффективны при лечении осложнений, связанных с висцеральным ожирением [11].

Фитоэстрогены и сахарный диабет

По данным D. Desmawati и D. Sulastri, фитоэстрогены могут снижать уровень сахара и инсулина в крови натощак, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR, но при этом не влияют на уровень сахара в крови после приема пищи [3]. В основе этих эффектов, вероятно, лежит активация PPAR-рецепторов [2]. К улучшению контроля глюкозы и уменьшению резистентности к инсулину приводит потребление соевого белка с изофлавонами и льняным семенем [5]. Установлено, что генистеин, даидзеин и глицитеин повышают чувствительность к инсулину и снижают уровни глюкозы и инсулина в плазме у грызунов с экспериментальным сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Кроме того, эти изофлавоны могут стабилизировать функцию бета-клеток и отсрочить

начало диабета у мышей без ожирения с диабетом [12].

Было обнаружено, что потребление лигнанов уменьшает уровни инсулина натощак и С-пептида у мужчин. Эти результаты доказывают, что фитоэстрогены могут непосредственно воздействовать на функцию бета-клеток и секрецию инсулина [8, 12].

В метаанализе десяти рандомизированных контролируемых исследований (всего 794 неазиатских женщины в перименопаузе и постменопаузе) не обнаружено, что потребление изофлавонов сои улучшает секрецию инсулина и НОМА-IR [14]. Попытка объединить и проанализировать данные о влиянии фитоэстрогенов на обмен глюкозы и сахарный диабет была предпринята в систематическом обзоре и метаанализе, включившем свыше 213 000 женщин [15]. Оказалось, что более высокий уровень потребления фитоэстрогена связан с пониженным риском развития сахарного диабета 2 типа у женщин. В этом анализе также отмечено, что изофлавоны, полученные из сои, ассоциировались с более низкими концентрациями глюкозы, а изолированный генистеин – с более низким уровнем инсулина и НОМА-IR.

Фитоэстрогены и когнитивная функция

Фитоэстрогены способны улучшать когнитивную функцию, выступая как нейропротекторы и антиоксиданты. Они влияют на работу нервной системы через стероидные рецепторы и 5-гидрокситриптаминовые рецепторы или путем увеличения обратного захвата серотонина [2, 3].

Метаанализ десяти плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований эффективности применения добавок изофлавонов сои (продолжительность приема от шести до 30 месяцев) показал их благоприятное воздействие на когнитивную функцию и зрительную память у женщин в постменопаузе (n = 1024) [16].

В другой обзор вошли семь наблюдательных исследований, и только в трех было обнаружено положительное влияние изофлавонов на когнитивные процессы [5].

По еще одним данным, из 12 рассмотренных рандомизированных клинических исследований в шести были получены положительные результаты приема изофлавонов в отношении когнитивной функции. Был сделан вывод, что исход лечения зависит от множества факторов: возраста, пола, этнической принадлежности и гормонального статуса, а также продолжительности потребления фитоэстрогенов и используемых тестов для оценки когнитивных функций [2].

Фитоэстрогены и состояние костей

Благоприятное влияние фитоэстрогенов на минеральную плотность костной ткани достигается благодаря синтезу остеобластов и уменьшению резорбции костной ткани, но наблюдается при длительном потреблении фитоэстрогенов, минимум в течение шести месяцев [1, 3, 5]. Известно, что употребление соевого молока, богатого изофлавонами, в течение двух лет привело к увеличению минеральной плотности костной ткани у пожилых женщин на 2,4% [3].

Вместе с тем метаанализ рандомизированных клинических исследований на людях выявил слабую корреляцию между наращиванием потребления изофлавонов сои и повышением минеральной плотности костей [3]. Европейское агентство по безопасности продуктов питания пришло к выводу, что имеющихся доказательств недостаточно для установления взаимосвязи между поддержанием минеральной плотности костей и потреблением изофлавонов сои [2]. Эти расхождения могут объясняться неодинаковым временем воздействия изофлавонов, количеством изофлавонов в пище, различиями между конкретными пищевыми добавками, пищевыми продуктами и чистыми соединениями [1, 17].

Фитоэстрогены и канцерогенез

Изофлавоны сои могут быть использованы в качестве альтернативной терапии широкого спектра гормональных расстройств, включая несколько типов рака, прежде всего рака молочной железы [1, 3]. Фи-

тоэстрогены способны снижать риск развития опухоли за счет ингибирования активности фермента ароматазы и экспрессии гена CYP19 в тканях человека [18].

К настоящему времени проведено пять независимых проспективных эпидемиологических исследований (два в США и три в Китае) длительностью три – семь лет. Всего в них наблюдали более 11 000 пациентов, выживших после лечения рака молочной железы. Был сделан вывод о том, что потребление сои связано со статистически значимым уменьшением частоты рецидива рака молочной железы и смертности [5]. Кроме того, потребление соевой пищи/изофлавонов, по-видимому, повышает эффективность лечения тамоксифеном и ингибитором ароматазы. Американское онкологическое общество и Американский институт исследований рака одобрили выводы о том, что потребление соевой пищи безопасно и улучшает прогноз для больных, перенесших рак молочной железы [1].

Метаанализ 40 рандомизированных контролируемых исследований, 11 неконтролируемых исследований и 80 наблюдательных исследований также продемонстрировал, что потребление сои, вероятно, снижает риск заболеваемости раком молочной железы, рецидивов и смертности. Важно отметить, что этот защитный эффект может быть вызван потреблением сои в раннем возрасте [2].

В различных работах показано, что применение изофлавонов может уменьшать риск развития рака легких, желудка, щитовидной и предстательной железы [3, 5]. Женщины, отдающие предпочтение продуктам, богатым изофлавонами или соей, реже заболевают раком эндометрия и яичников [3].

Снижение риска рака молочной железы было также выявлено для лигнана в высоких дозах у женщин в постменопаузе [2].

Фитоэстрогены и иммунная система

Уровень эстрогенов в крови во многом определяет иммунный ответ. Важность надлежащей концентрации эстрогенов подтвержда-

ется данными о том, что тяжесть COVID-19 зависит от эстрогенового статуса [19]. Известно, что фитоэстрогены обладают иммуномодулирующей активностью как за счет способности ингибировать внутриклеточные сигнальные пути, связанные с иммунными ответами, так и благодаря влиянию на микробиоту [3, 20].

Было показано, что фитоэстрогены (даидзеин, генистеин, формонетин и биоханин А) способны взаимодействовать с клеточным поверхностным белком теплового шока A5 и вмешиваться в проникновение SARS-CoV-2 в клетки (рис. 2) [21]. Это позволило предположить, что фитоэстрогены могут быть успешными анти-COVID-19-агентами для людей с высоким риском: пожилых людей, онкологических больных и медицинского персонала, контактирующего с зараженными коронавирусом [21].

Генистеин может ингибировать аллергический воспалительный ответ, увеличивать выработку цитокинов из Т-клеток и усиливать цитотоксические реакции, опосредованные естественными киллерами и цитотоксическими Т-клетками [3].

Перспективы использования фитоэстрогенов

Несмотря на многочисленные достоинства фитоэстрогенов, эффект изофлавонов можно повысить, используя их вместе с другими веществами, способными принести максимальную пользу. Это обуславливает целесообразность разработки комплексных средств, таких как Хепиклим. В его состав помимо изофлавонов сои входят цитрат магния, сухой экстракт мелиссы лекарственной (*Melissa officinalis*), витамины С, В₆ и В₁ [22]. Все эти компоненты взаимно дополняют

и потенцируют эффекты друг друга, обеспечивая многоцелевое решение проблем с женским здоровьем. Мелисса содержит фенольные компоненты, включая флавоноиды с выраженным антиоксидантным эффектом. Ее экстракт способен оказывать противотревожное, антидепрессантное, нейропротективное действие, улучшать настроение, память и когнитивные функции. Есть также данные об антиканцерогенных свойствах мелиссы. Дополнительное преимущество для пациенток с метаболическим синдромом в период перименопаузы – влияние на сердечно-сосудистую систему (кардиопротективное, антиаритмическое), нормализация обмена глюкозы и липидов. Мелисса применяется в лечении нарушений сна, нервозности, тревоги, желудочно-кишечных заболеваний в период менопаузы [23, 24].

Магний играет важную роль в поддержании нормальной функции мышечной и нервной систем, нормального сердечного ритма, потенцирует действие гипотензивных средств [25].

Витамины повышают адаптационные возможности организма, участвуют в синтезе и метаболизме гормонов, медиаторов нервной системы.

Прием Хепиклима уменьшает частоту и тяжесть вегетососудистых проявлений, способствует устранению психоэмоциональных расстройств, нормализует сон у пациенток в менопаузе [22]. Учитывая свойства изофлавонов сои, существует высокая вероятность того, что Хепиклим будет эффективен в комплексном лечении метаболического синдрома, ожирения, сахарного диабета. Сочетание изофлавонов и витаминов обеспечивает благоприятное влияние Хе-

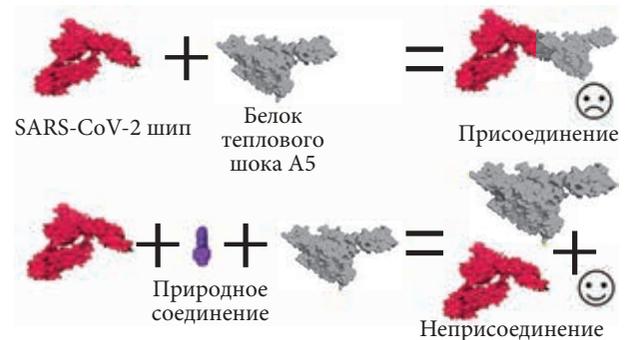


Рис. 2. Механизм присоединения SARS-CoV-2 к клетке-хозяину при наличии фитоэстрогенов и в их отсутствие

пиклима на иммунный статус и течение воспалительного процесса.

Заключение

Фитоэстрогены представляют собой группу соединений, способных принести значительную пользу при различных заболеваниях репродуктивной системы, прежде всего в период менопаузы. Кроме того, фитоэстрогены могут быть полезны в профилактике и лечении некоторых видов рака, остеопороза, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, иммунных и метаболических заболеваний.

Противоречивые данные клинических исследований и метаанализов, вероятно, обусловлены неоднородностью испытаний: часто они проводятся с разными фитоэстрогенами в разнообразных дозах. Определенный вклад вносят различия в микробиоте кишечника, которая участвует в образовании активных метаболитов, полиморфизм генов, задействованных в метаболизме фитоэстрогенов, и эндогенный уровень эстрогенов.

Повысить эффективность фитоэстрогенов можно с помощью применения комплексных препаратов, в состав которых входят вещества, обладающие синергичным эффектом. 🍷

Литература

1. Křížová L., Dadáková K., Kašparovská J., Kašparovský T. Isoflavones // *Molecules*. 2019. Vol. 24. № 6. ID 1076.
2. Rietjens I.M.C.M., Louisse J., Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens // *Br. J. Pharmacol.* 2017. Vol. 174. № 11. P. 1263–1280.
3. Desmawati D., Sulastri D. Phytoestrogens and their health effect // *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2019. Vol. 7. № 3. P. 495–499.
4. Chen M.N., Lin C.C., Liu C.F. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review // *Climacteric*. 2015. Vol. 18. № 2. P. 260–269.

5. *Setchell K.D.R.* The history and basic science development of soy isoflavones // *Menopause*. 2017. Vol. 24. № 12. P. 1338–1350.
6. *Балан В.Е., Рафаэлян И.В., Ковалева Л.А.* Фитоэстрогены: терапевтические возможности // *Медицинский совет*. 2012. № 7. С. 16–19.
7. Risk assessment for peri- and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones // *EFSA J*. 2015. Vol. 13. № 10. ID 4246.
8. *Yeung A.W.K., Tzvetkov N.T., Balacheva A.A. et al.* Lignans: quantitative analysis of the research literature // *Front. Pharmacol*. 2020. Vol. 11. ID 37.
9. *Glisic M., Kastrati N., Musa J. et al.* Phytoestrogen supplementation and body composition in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Maturitas*. 2018. Vol. 115. P. 74–83.
10. *Kolátorová L., Lapčík O., Stárka L.* Phytoestrogens and the intestinal microbiome // *Physiol. Res*. 2018. Vol. 67. Suppl. 3. P. S401–S408.
11. *Jungbauer A., Medjakovic S.* Phytoestrogens and the metabolic syndrome // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol*. 2014. Vol. 139. P. 277–289.
12. *Kuryłowicz A., Czakala-Jakimowicz M., Puzianowska-Kuźnicka M.* Targeting abdominal obesity and its complications with dietary phytoestrogens // *Nutrients*. 2020. Vol. 12. № 2. ID 582.
13. *González Cañete N., Durán Agüero S.* Soya isoflavones and evidences on cardiovascular protection // *Nutr. Hosp*. 2014. Vol. 29. № 6. P. 1271–1282.
14. *Ricci E., Cipriani S., Chiaffarino F. et al.* Effects of soy isoflavones and genistein on glucose metabolism in perimenopausal and postmenopausal non-Asian women: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Menopause*. 2010. Vol. 17. № 5. P. 1080–1086.
15. *Glisic M., Kastrati N., Gonzalez-Jaramillo V. et al.* Associations between phytoestrogens, glucose homeostasis, and risk of diabetes in women: a systematic review and meta-analysis // *Adv. Nutr*. 2018. Vol. 9. № 6. P. 726–740.
16. *Cheng P.F., Chen J.J., Zhou X.Y. et al.* Do soy isoflavones improve cognitive function in postmenopausal women? A meta-analysis // *Menopause*. 2015. Vol. 22. № 2. P. 198–206.
17. *Tousen Y., Ishiwata H., Ishimi Y., Ikegami S.* Equol, a metabolite of daidzein, is more efficient than daidzein for bone formation in growing female rats // *Phytother. Res*. 2015. Vol. 29. № 9. P. 1349–1354.
18. *Lephart E.D.* Modulation of aromatase by phytoestrogens // *Enzyme Res*. 2015. Vol. 2015. ID 594656.
19. *Suba Z.* Prevention and therapy of COVID-19 via exogenous estrogen treatment for both male and female patients // *J. Pharm. Pharm. Sci*. 2020. Vol. 23. № 1. P. 75–85.
20. *Soria-Jasso L.E., Cariño-Cortés R., Muñoz-Pérez V.M. et al.* Beneficial and deleterious effects of female sex hormones, oral contraceptives, and phytoestrogens by immunomodulation on the liver // *Int. J. Mol. Sci*. 2019. Vol. 20. № 19. ID 4694.
21. *Elfiky A.A.* Natural products may interfere with SARS-CoV-2 attachment to the host cell // *J. Biomol. Struct. Dyn*. 2020. [Epub ahead of print].
22. Хепиклим: инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата // www.grls.rosminzdrav.ru.
23. *Shakeri A., Sahebkar A., Javadi B.* *Melissa officinalis* L. – a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology // *J. Ethnopharmacol*. 2016. Vol. 188. P. 204–228.
24. *Kargozar R., Azizi H., Salari R.* A review of effective herbal medicines in controlling menopausal symptoms // *Electronic Physician*. 2017. Vol. 9. № 11. P. 5826–5833.
25. *Park H., Parker G.L., Boardman C.H. et al.* A pilot phase II trial of magnesium supplements to reduce menopausal hot flashes in breast cancer patients // *Support Care Cancer*. 2011. Vol. 19. № 6. P. 859–863.

Phytoestrogens: Prospects of Use

O.V. Filippova, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga V. Filippova, ffiona@mail.ru

The article discusses the chemical structure, pharmacokinetics and mechanisms of phytoestrogens' action, which are natural plant food compounds that resemble human estrogens in chemical structure and biological activity. The review of works on the influence of phytoestrogens on reproductive health, metabolism, risks of various tumors, the state of the nervous, cardiovascular, bone and immune systems is presented. The research results allow supposing that the role of phytoestrogens in the prevention and treatment of many diseases will be reviewed. The prospects of phytoestrogens use in combination with compounds that can bring maximum benefit are noted. As an example of such a complex is given Happyclim, which provides complementarity and potentiation of effects, and integrated multi-purpose solution to the problems with women's health.

Key words: phytoestrogens, soy isoflavones, perimenopause, Happyclim



HAPPY
ХЕПИКЛИМ
CLIM

**Негормональное средство в период менопаузы.
Содержит фитоэстрогены.**

Изофлавоны сои включены в Российские клинические рекомендации
«Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщины в зрелом возрасте»

Реклама



Фитоэстрогены регулируют гормональный баланс в женском организме



Магний, витамины группы B и мелисса лекарственная нормализуют психоэмоциональное состояние



Изофлавоны сои, флавоноиды и магний снижают «приливы жара» и потливость



8 800 707 71 81

Телефон горячей линии

СоГР № RU.77.99.88.003.E.003269.08.18 от 03.08.2018 г.

СЭЛВИМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

¹ Рязанский
государственный
медицинский
университет
им. акад.
И.П. Павлова

² ТНК СИЛМА,
Москва

³ Областной
клинический
перинатальный
центр, Рязань

Аntenатальная гибель плода: клинико-биохимические параллели и особенности родоразрешения

Ю.К. Гусак, к.м.н.¹, В.Г. Чикин, д.м.н., проф.¹, А.В. Хованов, к.м.н.²,
А.В. Новикова³, Н.Ю. Гусак³

Адрес для переписки: Юрий Кириллович Гусак, gusak.gyazan@mail.ru

Для цитирования: Гусак Ю.К., Чикин В.Г., Хованов А.В. и др. Антенатальная гибель плода: клинико-биохимические параллели и особенности родоразрешения // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 22. С. 38–43.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-22-38-43

Авторы отмечают необходимость более детальной оценки функционального состояния плаценты и вегетативных реакций у женщин с антенатальной гибелью плода. Это связано с тем, что неразвивающаяся беременность второго и третьего триместра представляет собой результат длительного течения плацентарной дисфункции, которая характеризуется выраженными изменениями агрегатного состояния крови, обмена веществ, иммунного статуса и системным эндотоксикозом. Последний требует проведения комплексной коррекции выявленных гемостатических нарушений с использованием свежезамороженной плазмы и эфферентных методов лечения, в частности энтеросорбции. Это позволяет снизить уровень кровопотери и уменьшить число оперативных вмешательств, в том числе гистерэктомий по поводу массивных кровотечений.

Ключевые слова: невынашивание беременности, антенатальная гибель плода, плацентарная дисфункция, системный эндотоксикоз, энтеросорбция

В структуре невынашивания беременности одно из первых мест занимает неразвивающаяся беременность, частота которой остается стабильно высокой: от 2% в популяции в целом до 15–55% в различных когортах больных. Невынашивание беременности по типу несостоявшегося аборта (родов)

наблюдается у 68,6% женщин в первом триместре, 21,3% – во втором триместре, 10,1% – в третьем триместре. За последние десятилетия во всем мире значительно снизился уровень неонатальной смертности, но уровень антенатальной гибели остается высоким и составляет почти 50% в структуре перинатальных

потерь [1]. Это свидетельствует о том, что на современном этапе развития акушерства нет надежных способов оценки и коррекции внутриутробного состояния плода [2].

Аntenатальная гибель плода и связанное с этим вторичное коагулопатическое кровотечение наравне с другими осложнениями беременности, такими как преэклампсия, задержка роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременные роды, остаются основными причинами материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [3, 4]. Частота патологической акушерской кровопотери при синдроме мертвого плода достигает, по некоторым данным, 21% [5].

Согласно проведенным нами исследованиям, в большинстве случаев неразвивающаяся беременность второго и третьего триместра представляет собой результат длительного течения плацентарной дисфункции, которая характеризуется выраженными изменениями агрегатного состояния крови, обмена веществ,



иммунного статуса и системным эндотоксикозом [6]. Ввиду возможных распространенных коагулопатических осложнений при постановке диагноза требуются тщательное лабораторное обследование и быстрая коррекция выявленных нарушений до родоразрешения.

В частности, нами проанализированы 147 историй родов женщин с мертвым плодом, по данным родильного дома № 1 Рязани (на долю антенатальной гибели плода за 15 лет пришлось 0,44%). Средний возраст женщин – 25,8 года. Первородящие – 47,9%. Течение беременности в 89,6% случаев осложнилось ранним токсикозом, угрожающим прерыванием беременности, поздним гестозом и другими клиническими проявлениями плацентарной дисфункции. Это подтверждалось и результатами патогистологического исследования, указывающими в 70,8% случаев на патологию плаценты (в том числе на плацентарную недостаточность). У 37 беременных наблюдалась плацентарная недостаточность как в хронической, так и в острой форме. При этом хроническая форма доминировала ($n = 30$), а у семи женщин она переросла в острую в виде преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Патологические процессы в плаценте в 64,6% случаев стали причиной внутриутробной гипоксии и асфиксии, вследствие чего и произошла антенатальная гибель плода. Кроме того, 2/3 обследуемых женщин перенесли различные заболевания воспалительного характера. В итоге у 14,6% беременных внутриутробная инфекция привела к гибели плода. Все это позволяет сделать

вывод, что антенатальная гибель плода не происходит внезапно. Ей предшествует длительный период плацентарной дисфункции, который, естественно, не способствует организации и поддержанию адаптивных программ в организме беременной в соответствии с гестационными сроками. Именно поэтому состояние адаптивных реакций, их вегетативные составляющие у женщин с антенатальной гибелью плода нуждаются в более детальном изучении. От этого зависят многие последующие действия врача, направленные на организацию родоразрешения, профилактику ряда грозных осложнений, которые нередко угрожают жизни беременной (массивные кровотечения, септические осложнения и др.).

Нами оценивались функциональное состояние плаценты и вегетативные реакции организма у женщин с антенатальной потерей плода и сравнивались со значениями здоровых беременных (38–40 недель), составивших контрольную группу. Специфические белки и фертильные факторы определяли с помощью иммуноферментных, моноклональных тест-систем (ТБГ-тест, ХГЧ-Фертитест-М, ПАМГ-1 и АМГФ-Фертитест-М). Биохимические показатели измерялись на анализаторе FP-901 фирмы Labsystems (Финляндия) с использованием реактивов фирмы Diasys (Германия), а также стандартными наборами реактивов фирмы Lahema (Чехия). Полученные данные анализировались с использованием пакета прикладных программ для обработки медико-биологических исследований Statgraphics 2.6.

У беременных с антенатальной гибелью плода синтетическая активность плаценты характеризовалась достоверным падением концентрации специфических белков в периферической крови (табл. 1). Их суммарное содержание было в 3,8 раза ниже, чем у здоровых беременных, что было обусловлено достоверным уменьшением уровня трофобластического бета-1 глобулина (ТБГ) ($p < 0,001$) и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) ($p < 0,01$) в крови. Их величины составили 16 и 32% соответственно от контрольных значений. Содержание эндометриальных белков (альфа-2-микроглобулина фертильности – АМГФ и плацентарного альфа-1-микроглобулина – ПАМГ) не отличалось от результатов контрольной группы. Соотношение специфических белков в их сумме составило: ТБГ – 24,98%, ХГЧ – 8,83%, АМГФ – 53,32%, ПАМГ – 12,87% (в контроле 63,31, 10,98, 21,96, 3,75% соответственно). Данное обстоятельство указывало на то, что снижение синтеза белков при антенатальной гибели плода происходило не одинаково в различных отделах плаценты. В основном страдала плодовая составляющая. Ослаблялась белоксинтетическая активность синцитиотрофобласта, в результате чего нарушался баланс отдельных белков в их сумме. Полученные результаты согласуются с данными других авторов [2]. При неизменной концентрации эндометриальных белков в сыворотке крови беременных с мертвым плодом наблюдалось повышение процентного содержания АМГФ (в 2,4 раза) и ПАМГ (в 3,4 раза). Соотношение специфических белков, обладаю-

Таблица 1. Синтетическая активность плаценты, $M \pm m$

Группа	ТБГ, мкг/мл	ХГЧ, мЕ/мл	АМГФ, нг/мл	ПАМГ, нг/мл
Здоровые беременные ($n = 10$)	258,75 ± 32,68	44,88 ± 6,19	89,75 ± 6,03	15,31 ± 3,48
Беременные с мертвым плодом ($n = 11$)	41,00 ± 5,66*	14,50 ± 3,67**	87,50 ± 16,55***	21,12 ± 4,85***

* Достоверность различий по сравнению с показателями здоровых беременных, $p < 0,001$.

** Достоверность различий по сравнению с показателями здоровых беременных, $p < 0,01$.

*** Достоверность различий по сравнению с показателями здоровых беременных, $p > 0,05$.

Таблица 2. Некоторые показатели обмена веществ, $M \pm t$

Группа	Общие липиды, г/л	Триглицериды, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л	Свободные жирные кислоты, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л
Здоровые беременные (n = 10)	9,48 ± 0,15	1,87 ± 0,05	7,45 ± 0,13	1,07 ± 0,04	4,26 ± 0,11
Беременные с мертвым плодом (n = 11)	8,96 ± 0,35*	1,80 ± 0,06*	6,84 ± 0,13**	1,35 ± 0,08***	5,50 ± 0,14****

- * Достоверность различий по сравнению с показателями здоровых беременных, $p > 0,05$.
 ** Достоверность различий по сравнению с показателями здоровых беременных, $p < 0,01$.
 *** Достоверность различий по сравнению с показателями здоровых беременных, $p < 0,02$.
 **** Достоверность различий по сравнению с показателями здоровых беременных, $p < 0,001$.

Таблица 3. Показатели перекисного окисления липидов и антиокислительных свойств плазмы, $M \pm t$

Группа	Гидроперекиси липидов, ОЕ/мл	Малоновый диальдегид, мкмоль/л	Общая антиокислительная активность, %	Активность каталазы, мкат/л
Здоровые беременные (n = 10)	1,73 ± 0,09	5,58 ± 0,08	20,20 ± 0,37	7,80 ± 0,26
Беременные с мертвым плодом (n = 11)	3,40 ± 0,19*	8,51 ± 0,29*	12,18 ± 0,95*	5,23 ± 0,25*

- * Достоверность различий по сравнению с показателями здоровых беременных, $p < 0,001$.

Таблица 4. Состояние свертывающей системы крови, $M \pm t$

Группа	Время рекальцификации, с	Фибриноген, мкмоль/л	Растворимый фибрин, мкмоль/л	Продукты деградации фибрина, нмоль/л
Здоровые беременные (n = 10)	76,10 ± 3,65	13,41 ± 0,31	0,41 ± 0,03	4,99 ± 0,81
Беременные с мертвым плодом (n = 11)	158,36 ± 18,20*	7,78 ± 0,91*	0,69 ± 0,06*	10,12 ± 1,49**

- * Достоверность различий по сравнению с показателями здоровых беременных, $p < 0,001$.
 ** Достоверность различий по сравнению с показателями здоровых беременных, $p < 0,01$.

щих синтоксическим влиянием (ТБГ + ХГЧ + АМГФ), к белкам «кататоксинам» (ПАМГ) в обследуемой группе было в 5,1 раза ниже, чем в контроле.

Состояние обмена веществ у женщин с мертвым плодом характеризовалось рядом особенностей (табл. 2). В отличие от здоровых беременных у них была достоверно уменьшена концентрация холестерина в крови на 8,2% ($p < 0,01$) на фоне сходных уровней общих липидов и триглицеридов. Напротив, содержание свободных жирных кислот и глюкозы было выше, чем у здоровых беременных, на 26,2% ($p < 0,02$) и 29,1% ($p < 0,001$) соответственно.

При этом отмечались значительные изменения антиокислительных свойств крови (табл. 3). Были резко снижены уровень общей антиокислительной активности ($12,18 \pm 0,95$ против $20,20 \pm 0,37\%$, $p < 0,001$) и активности ка-

талазы ($5,23 \pm 0,25$ против $7,80 \pm 0,26$ мкат/л, $p < 0,001$). Депрессия антиокислительных компонентов крови привела к резкому повышению содержания продуктов перекисного окисления липидов. Концентрация гидроперекисей липидов увеличилась в 1,9 раза, а малонового диальдегида – в 1,5 раза.

Результатом изменений в углеводном и липидном обмене у беременных с мертвым плодом и накопления продуктов метаболизма перекисного окисления липидов стали существенные сдвиги в свертывающей системе (потребление свертывающих факторов) (табл. 4). Был достоверно снижен уровень фибриногена в крови ($7,78 \pm 0,91$ против $13,41 \pm 0,31$ мкмоль/л, $p < 0,001$) на фоне значительного увеличения концентрации продуктов деградации фибрина ($10,12 \pm 1,49$ против $4,99 \pm 0,81$ нмоль/л, $p < 0,01$).

О выраженной тромбинемии свидетельствует и факт увеличения растворимого фибрина в 1,7 раза у женщин с мертвым плодом.

В результате длительно существующей выраженной тромбинемии потреблялись и факторы противосвертывающей системы (табл. 5). Концентрация гепарина снизилась до $0,24 \pm 0,02$ Е/мл ($0,33 \pm 0,02$ Е/мл в контроле, $p < 0,05$) с одномоментным уменьшением содержания антитромбина III до $61,64 \pm 3,22\%$ (против $76,90 \pm 2,36\%$ в контроле, $p < 0,01$). Указанные процессы привели к удлинению времени рекальцификации до $158,36 \pm 18,20$ с (в контроле $76,10 \pm 3,65$ с, $p < 0,001$).

Активность плазминовой системы только имела тенденцию к увеличению, несмотря на достаточной большой прирост суммарной фибринолитической активности, активатора плазминогена и плазмина (на $31,9, 23,9$



и 72,6% соответственно). Однако в силу выраженных индивидуальных колебаний показателей результаты были не достоверны ($p > 0,05$). Антиплазминовые факторы альфа-2-макроглобулин и альфа-1-антитрипсин были незначительно снижены ($p > 0,05$) по сравнению с контролем, чем, видимо, и обеспечивалось сдерживание плазминовой активности (табл. 6).

Таким образом, у женщин с антенатальной гибелью плода отмечается поражение синтетической активности плаценты, особенно ее плодовых отделов, что согласуется с данными других авторов [2]. Эти нарушения в синтезе специфических белков зоны беременности приводят к глубоким явлениям дисбаланса отдельных белков в их сумме. Резко возрастает удельный вес эндометриального белка ПАМГ, обладающего свойством стимулировать кататоксические адаптивные программы. Процессы плацентарной дисфункции, как следует из результатов анализа особенностей течения патологических беременностей, носят хронический характер. В результате длительного воздействия на адренергические структуры гипоталамуса происходит резкая активация кататоксических адаптивных программ с развитием типичных для этого процесса вегета-

тивных реакций: увеличение активности перекисного окисления липидов, депрессия антиокислительных свойств крови, нарастание конечных продуктов перекисного окисления липидов в крови, прогрессивное потребление факторов противосвертывающей и свертывающей систем. Эти проявления в несколько раз превосходят те, которые обеспечивают начало родовой деятельности при доношенной беременности. Изменения в агрегатном состоянии крови были близки к критическим, а у ряда пациенток проявились коагулопатией третьей степени (синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания). В отдельных наблюдениях гемодинамические расстройства в маточно-плацентарной области приобретают острый характер – происходит преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Рассмотренные данные указывают на развитие своеобразной гиперадаптации, направленной на удаление мощного раздражителя (плода) путем мобилизации всех энергетических и иммунологических ресурсов. Это в конечном результате приводит к расстройству маточно-плацентарного кровообращения, ухудшению перфузии межворсинчатого пространства и внутриутробной гибели плода.

Причиной плацентарной дисфункции в 50% случаев становится инфекционное поражение [7], в котором задействована грамотрицательная микрофлора – источник эндотоксина (липополисахарида). Следствием дезадаптивных процессов, возникающих при плацентарной несостоятельности, становится нарушение обмена веществ с накоплением продуктов обмена (малонового диальдегида, гидроперекисей липидов и др.). Нарушенный обмен веществ, накопленные продукты перекисного окисления липидов и другие факторы резко изменяют агрегатное состояние крови с проявлением коагулопатии различной степени тяжести. При этом накапливаются продукты деградации фибрина. Все эти факторы (эндотоксин, продукты нарушенного обмена, продукты перекисного окисления липидов, продукты деградации фибрина и др.) представляют собой биохимические индикаторы эндотоксикоза [8].

С учетом системного эндотоксикоза при неразвивающейся беременности второго и третьего триместра требуется проводить комплексную коррекцию обнаруженных гемостатических нарушений с использованием свежемороженой плазмы и эфферентных

Таблица 5. Состояние противосвертывающей системы крови, $M \pm t$

Группа	Гепарин, Е/мл	Антитромбин III, %
Здоровые беременные (n = 10)	0,33 ± 0,03	76,90 ± 2,36
Беременные с поздним гестозом легкой степени (n = 11)	0,24 ± 0,02*	61,64 ± 3,22**

* Достоверность различий по сравнению с показателями здоровых беременных, $p < 0,05$.

** Достоверность различий по сравнению с показателями здоровых беременных, $p < 0,01$.

Таблица 6. Показатели фибринолитической и антифибринолитической активности крови, $M \pm t$

Группа	Суммарная фибринолитическая активность	Активатор плазминогена, мм ²	Плазмин, мм ²	Альфа-2-макроглобулин, мкмоль/л	Альфа-1-антитрипсин, мкмоль/л
Здоровые беременные (n = 10)	36,80 ± 2,57	30,80 ± 1,92	6,00 ± 0,76	5,94 ± 0,23	55,25 ± 5,70
Беременные с мертвым плодом (n = 11)	48,54 ± 6,63*	38,18 ± 4,24*	10,36 ± 2,69*	4,96 ± 0,52*	50,64 ± 4,48*

* Достоверность различий по сравнению с показателями здоровых беременных, $p > 0,05$.

Таблица 7. Исходы родоразрешений беременных с мертвым плодом, %

Группа	Роды <i>per vias naturalis</i>	Оперативное вмешательство	Экстирпация матки	Патологическая кровопотеря	Компенсированная кровопотеря
Первая (n = 44)	88,6	11,4	2,3	13,6	86,4
Вторая (n = 40)	70,0	30,0	12,5	32,5	67,5
Третья (n = 15)	73,3	26,7	6,7	6,7	93,3

методов лечения. Перспективным направлением, используемым в последние годы в акушерской практике, является энтеросорбция Энтероселем [9].

Нами обследовано 99 женщин с неразвивающейся беременностью во втором и третьем триместре и длительностью пребывания мертвого плода в полости матки более двух суток. У всех женщин в день поступления, после элиминации плода и на пятые сутки после опорожнения матки оценивали показатели коагулограммы (фибриноген, протромбиновый индекс, фибриноген В, тромбиновое время, толерантность плазмы к гепарину, фибринолитическую активность, активность фибриназы, этаноловый тест). После чего были выделены три клинические группы.

Первую группу составили 44 женщины с антенатальной гибелью плода, у которых не было патологических отклонений в системе гемостаза (контрольная группа). Во вторую группу включены 40 женщин с антенатальной гибелью плода и нарушением гемостазиологических показателей, которые получали традиционную терапию до опорожнения матки (простагландины, антибиотикопрофилактику).

В третью группу вошли 15 женщин с антенатальной гибелью плода и патологическими отклонениями показателей гемостаза, которым наряду с общепринятой терапией проводилась комплексная подготовка к родоразрешению. Она включала переливание свежемороженой плазмы до опорожнения матки (согласно приказу Минздрава России от 02.04.2013 № 183н «Об утверждении правил клинического использования донор-

ской крови и (или) ее компонентов») и прием энтеросорбента Энтеросгель в дозе 15 г три раза в день *per os* с первых суток пребывания в стационаре и на протяжении пяти суток после элиминации плода.

Средний возраст женщин первой группы составил 27,7 года, причем треть женщин были старше 30 лет. Первородящих было 18, повторнородящих – 26. Срок беременности, при котором наступила антенатальная гибель плода, варьировался от 17 до 38 недель. У половины беременных длительность нахождения погибшего плода в полости матки насчитывала менее трех суток. У одной женщины в анамнезе были две неразвивающиеся беременности.

Средний возраст женщин второй группы равнялся 27,7 года, причем треть женщин были старше 30 лет. Первородящих было 18, повторнородящих – 22. Срок беременности находился в пределах от 16 до 38 недель. Только у 1/7 беременных длительность нахождения погибшего плода в полости матки до родоразрешения составила менее трех суток. Неразвивающейся беременности в анамнезе у данной группы женщин не отмечалось.

Средний возраст женщин третьей группы составил 27,7 года, причем почти половина (n = 7) были в возрасте старше 30 лет. Первородящих – 7, повторнородящих – 8. Срок беременности находился в пределах от 16 до 34 недель. Только у 1/3 беременных длительность нахождения погибшего плода в полости матки до родоразрешения была менее трех суток. У трех женщин в анамнезе отмечалась не-

развивающаяся беременность, у одной – даже две неразвивающиеся беременности.

Исходом беременности в контрольной группе у 39 (88,6%) женщин стало самопроизвольное опорожнение матки (табл. 7). В пяти случаях пришлось прибегнуть к оперативному вмешательству: плодоразрушающей операции после расширения цервикального канала и амниотомии (n = 4) и экстирпации матки в связи с атоническим кровотечением после опорожнения матки (n = 1).

Во второй группе самопроизвольное прерывание беременности произошло у 28 (70%) женщин. Оперативные вмешательства в ходе освобождения матки от плода были проведены в 12 случаях, причем в пяти из них с удалением матки. Так, шести женщинам проведена плодоразрушающая операция, одной – кесарево сечение по поводу антенатальной гибели одного плода из двойни, ягодичного предлежания одного плода. В четырех случаях проведена экстирпация матки с плодом, в том числе у одной женщины по поводу сочетания антенатальной гибели плода с множественной миомой матки. У одной пациентки произведена экстирпация матки из-за атонического и гипокоагуляционного кровотечения после опорожнения матки.

В третьей группе самопроизвольное прерывание беременности наблюдалось в 11 (73,3%) случаях, и только четырем женщинам были проведены оперативные вмешательства: плодоразрушающая операция (n = 3) и экстирпация матки в связи с атоническим кровотечением после опорожнения матки (n = 1).



У 38 женщин первой группы, 27 женщин второй группы и 14 женщин третьей группы кровопотеря была компенсированной (до 400 мл). Кровопотеря от 450 до 2000 мл после опорожнения матки отмечена у шести женщин первой группы, 13 женщин второй группы, у одной женщины третьей группы. Как следует из полученных данных, патологическая кровопотеря прежде всего наблюдалась у женщин, не получавших комплексную терапию с использованием энтеросорбентов и свежезамороженной плазмы.

Таким образом, при антенатальной гибели плода формируется особая форма функциональной деятельности плаценты с резким изменением (снижением) синцитиотрофобласта и децидуальной оболочки. Функциональная несостоятельность плаценты приводит к перестройке адаптивных программ от синтоксических к кататоксическим, которая сопровождается изменением обмена веществ, агрегатного состояния крови, формированием системного эндотоксикоза. При-

менение комплексной подготовки к прерыванию беременности у женщин с антенатальной гибелью плода во втором и третьем триместре при диагностированных изменениях гемостаза (использование свежезамороженной плазмы и энтеросорбция Энтеросгелем) повысило эффективность лечения данной патологии. Снижился уровень кровопотери и уменьшилось число оперативных вмешательств, в том числе и гистерэктомий по поводу массивных кровотечений. ❁

Литература

1. Стародубов В.И., Суханова Л.П., Сыченков Ю.Г. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России // Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». 2011. № 6.
2. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
3. Курочка М.П. Патогенез, прогнозирование и доклиническая диагностика преэклампсии: автореферат дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014.
4. Медяникова И.В. Коагулопатические кровотечения при осложнениях беременности и родов: прогнозирование, диагностика, лечение, профилактика: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2019.
5. Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода // Материалы IV Всероссийского форума «Мать и дитя». Ч.1. М., 2003. С. 516–519.
6. Гусак Ю.К., Чикин В.Г., Новикова А.В. Антенатальная гибель плода. Анализ и перспективы // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: сб. науч. материалов. Т. 1. Вып. 1. 2001–2002. С. 23–29.
7. Иванова Л.А., Титкова Е.В. Особенности строения плацентарного комплекса и основные причины перинатальных потерь // Педиатр. 2018. Т. 9. № 1. С. 5–10.
8. Пешев С.Л., Чудайкин А.Н., Пешев Л.П. и др. Биохимические индикаторы эндотоксикоза // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2010. № 3. С. 88–93.
9. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. 4-е изд., перераб., доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.

Antenatal Fetal Death: Clinical and Biochemical Parallels and Features of Delivery

Yu.K. Gusak, PhD¹, V.G. Chikin, PhD, Prof.¹, A.V. Khovanov, PhD², A.V. Novikova³, N.Yu. Gusak³

¹ I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

² TNK SILMA, Moscow

³ Regional Clinical Perinatal Center, Ryazan

Contact person: Yury K. Gusak, gusak.ryazan@mail.ru

The authors note the need for more detailed assessment of the functional state of the placenta and vegetative reactions in women with antenatal fetal death. This is connected with the fact that the undeveloped pregnancy of the second and third trimester is the result of a long course of placental dysfunction, which is characterized by pronounced changes in the aggregate state of the blood, metabolism, immune status and systemic endotoxemia. The latter requires a comprehensive correction of detected hemostatic disorders with the use of freshly frozen plasma and efferent methods of treatment, in particular enterosorption. This allows reducing the level of blood loss and reducing the number of surgical interventions, including hysterectomies for the reason of massive bleeding.

Key words: miscarriage, antenatal fetal death, placental dysfunction, systemic endotoxemia, enterosorption

Терапия мастопатии и снижение риска рака молочной железы: есть ли связь?

Рак молочной железы лидирует по распространенности среди злокачественных новообразований у женщин. Методы консервативной терапии, которые могли бы снизить темпы роста заболеваемости раком молочной железы, обсуждались в рамках сателлитного симпозиума компании «Безен». Ведущие российские эксперты рассмотрели возможности патогенетического лечения доброкачественных заболеваний молочной железы, позволяющие предупредить или отсрочить рак молочной железы.



Профессор, д.м.н.
Л.А. Ашрафян

Молекулярные механизмы раннего канцерогенеза и клинические аспекты профилактики рака молочной железы

Академик РАН, директор Института онкогинекологии и маммологии НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова, профессор, д.м.н. Лев Андреевич АШРАФЯН отметил, что распространенность рака молочной железы (РМЖ) и смертность от него продолжают неуклонно расти. Ежегодно в нашей стране регистрируется более 70 тыс. новых случаев заболевания, а частота РМЖ с 2007 по 2017 г. увеличилась примерно на 43%¹. С момента появления первой опухолевой клетки до диагностирования рака иногда проходят годы и даже десятилетия. На начальном этапе метаболи-

ческие и эпигенетические нарушения протекают незаметно. И только на следующей, видимой, ступени злокачественного процесса, когда опухоль приобретает устойчивый системный характер и достигает массы 10^9 – 10^{13} клеток, онколог приступает к лечению. На сегодняшний день терапевтическая тактика заключается прежде всего в хирургическом удалении всех видимых очагов опухоли и метастазов. Однако нетронутой остается скрытая часть метастатического процесса в виде дормантных метастазов и микрометастазов. Кроме того, в крови и лимфе продолжают циркулировать опухолевые клетки, в частности стволовые раковые клетки, которые могут стать источником метастатических поражений при РМЖ. Все это обуславливает высокий риск рецидива онкологических заболеваний и смертности таких пациентов.

Исследования значимости патогенетических факторов РМЖ показали, что с 35 лет в организме женщины начинают накапли-

ваться метаболические и эпигенетические нарушения. Согласно данным постмортальных исследований, у женщин 40–50 лет, причины смерти которых не были связаны с раком, РМЖ *in situ* был обнаружен в 39% случаев². Хотя только у 1% женщин в этом возрасте РМЖ диагностируется клинически. Можно сказать, что с возрастом запускается программа молекулярно-генетических и клеточных изменений, лежащих в основе опухолевой трансформации и прогрессии. «Изменить природу нельзя, но можно отложить развитие онкологического процесса на неопределенное время. В этом и заключается суть профилактики рака», – пояснил академик Л.А. Ашрафян.

Формирование злокачественных изменений в молочной железе происходит на фоне патологических состояний, в частности высокой маммографической плотности. Она ассоциируется с увеличением риска пролиферативной мастопатии и предраковых изменений в ткани молочной железы,

¹ Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.

² Black W.C., Welch H.G. Advances in diagnostic imaging and overestimations of disease prevalence and the benefits of therapy // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 328. № 17. P. 1237–1243.

Сателлитный симпозиум компании «Безен»

а именно с эпителиально-мезенхимальным переходом (нарушением структуры/морфологии эпителиальной клетки), который играет важную роль в опухолевой прогрессии и метастазировании. Следует отметить, что эпителиально-мезенхимальный переход, как и другие эпигенетические нарушения, – обратимый процесс и на него можно повлиять медикаментозно.

Фундаментальное значение в возникновении РМЖ имеет изменение синтеза и метаболизма эстрогенов и прогестерона, поскольку молочная железа сохраняет высокую чувствительность к половым гормонам на протяжении всей жизни женщины.

Отмечается четкая закономерность между активностью метаболитов эстрогена и развитием опухолей в эстрогензависимых тканях. Особую роль в процессе канцерогенеза играют метаболиты эстрогена – 2-гидроксиэстрон (2-ОНЕ1) и 16-альфа-гидроксиэстрон (16-альфа-ОНЕ1). И если 2-ОНЕ1 обладает антипролиферативным эффектом, то 16-альфа-ОНЕ1, наоборот, стимулирует гипертрофию

междольковой соединительной ткани, усиливает васкуляризацию, синтез ДНК и митотическую активность. Соотношение метаболитов 2-ОНЕ1/16-альфа-ОНЕ1 считается биомаркером развития патологической клеточной пролиферации в эстрогенчувствительных тканях. Результаты исследований доказали необходимость поддержания баланса между 2-ОНЕ1 и 16-альфа-ОНЕ1 так, чтобы концентрация 2-ОНЕ1 превышала концентрацию 16-альфа-ОНЕ1 минимум в два раза. В противном случае повышается риск развития злокачественных опухолей женской репродуктивной системы (рака эндометрия, яичников, шейки матки, молочной железы). Надо отметить, что уровень экспрессии 16-альфа-ОНЕ1 увеличен у женщин с высоким индексом массы тела. С учетом взаимосвязи ожирения и канцерогенеза очевидна необходимость контроля массы тела для профилактики развития злокачественных новообразований.

Таким образом, увеличение активности агрессивных метаболитов эстрогена ведет к патологическим

изменениям в молочной железе (фиброзированию, гиперпролиферации и формированию кист). Для того чтобы нормализовать гормональный баланс в молочной железе и устранить гиперэстрогению, в клинической практике используют препараты прогестерона. Прогестерон активирует ферменты, обеспечивающие переход эстрадиола в менее активные формы, блокирует рецепторы эстрогенов, способствуя уменьшению боли в молочной железе, стимулирует выработку ферментов метаболизма эстрадиола, подавляя процессы пролиферации и фиброирования. В частности, прогестерон в составе геля для наружного применения Прожестожель® уменьшает локальный уровень активных эстрогенов в ткани молочной железы, превращая активный эстрадиол в неактивный эстронсульфат³.

Проведено двойное слепое рандомизированное исследование интраоперационных биоптатов молочных желез женщин в пременопаузе, оперированных по поводу доброкачественных заболеваний молочных желез. Пациентки были разделены на три группы. В каждой группе в течение 11–13 дней до операции женщины наносили на молочные железы гель плацебо, гель прогестерона или гель эстрадиола. Нанесение трансдермального геля прогестерона повысило внутритканевую концентрацию прогестерона, что привело к снижению в 2,5 раза митотической активности по сравнению с плацебо и в 5,5 раза по сравнению с группой эстрадиола. Авторы пришли к выводу, что трансдермальный гель прогестерона уменьшает количество митозов в дольковом эпителии молочной железы⁴.

Увеличение активности агрессивных метаболитов эстрогена ведет к патологическим изменениям в молочной железе. Для того чтобы нормализовать гормональный баланс в молочной железе и устранить гиперэстрогению, в клинической практике используют препараты прогестерона. Прогестерон активирует ферменты, обеспечивающие переход эстрадиола в менее активные формы, блокирует рецепторы эстрогенов, способствуя уменьшению боли в молочной железе, стимулирует выработку ферментов метаболизма эстрадиола, подавляя процессы пролиферации и фиброирования

³ Корженкова Г.П. Диагностическое значение категорий BI-RADs в ведении пациенток с доброкачественной патологией молочных желез // Опухоли женской репродуктивной системы. 2016. Т. 12. № 4. С. 10–16.

⁴ Barrat J, de Lignières B, Marpeau L. et al. The in vivo effect of the local administration of progesterone on the mitotic activity of human ductal breast tissue. Results of a pilot study // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). 1990. Vol. 19. № 3. P. 269–274.

По данным наблюдений в реальной клинической практике, эффективность монотерапии Прожестожелем подтверждается уменьшением маммографической плотности у пациенток разного возраста⁵.

Эффективность патогенетической монотерапии мастопатии была показана в многоцентровом отечественном исследовании с участием

116 специалистов и 1044 женщин с диагнозом диффузной мастопатии из всех регионов России⁶. Все пациентки получали лечение трансдермальным гелем микронизированного прогестерона (препаратом Прожестожель[®]) в течение трех – шести месяцев. На фоне лечения у пациенток снижались маммографическая плотность и выраженность болевого

синдрома, а также улучшилось качество жизни.

В заключение академик Л.А. Ашрафян еще раз подчеркнул, что ввиду длительности процессов канцерогенеза своевременное назначение эффективных и безопасных препаратов с мультитаргетной противоопухолевой активностью позволит отсрочить или не допустить переход процесса в клиническую фазу.



Профессор, д.м.н.
А.Э. Протасова

Алгоритм выбора консервативного лечения мастопатии в свете задачи снижения заболеваемости раком молочной железы

ественных заболеваний молочной железы.

На сегодняшний день доказано, что доброкачественная дисплазия молочной железы – такой же фактор риска РМЖ, как и женский пол, возраст, семейная история РМЖ, раннее менархе или поздняя менопауза, поздний возраст первых родов, повышенная маммографическая плотность и генетические мутации гена BRCA 1/2. Однако следует отметить, что группа доброкачественных заболеваний молочной железы отличается гетерогенностью по клиническим признакам, характеристикам преобладания кистозного или фиброзного компонента, степени пролиферации. И если при непролиферативной форме относительный риск развития диспластических заболеваний молочной железы составляет 1,70, то при пролиферативной с атипией – уже 3,93⁷.

Предклиническая фаза роста опухоли протекает на фоне доброкачественных изменений молочной железы – фиброзно-кистозной мастопатии, при ко-

торой меняется количественное соотношение железистой, жировой и соединительной тканей, развиваются пролиферативные и регрессивные изменения тканей молочной железы. Данная патология часто встречается у женщин разных возрастов, и определить ее точную распространенность в популяции сложно. Именно на этом этапе изменения обратимы, а потому лечение диффузных доброкачественных заболеваний молочной железы сегодня считается одним из методов, позволяющих предупредить развитие РМЖ⁸.

Среди значимых факторов риска РМЖ можно выделить факторы, на которые можно повлиять медикаментозно: репродуктивные/эндокринные факторы (дисбаланс эстрогенов и прогестерона в ткани молочной железы) и факторы, связанные с патологией ткани молочной железы (избыточная патологическая клеточная пролиферация и повышенная маммографическая плотность). Дисбаланс эстрогенов и прогестерона в ткани молочной железы – одно из главных звеньев

⁵ Беспалов В.Г., Негусторов Ю.Ф. Маммографическая плотность как критерий эффективности лечения мастопатии и снижения риска рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2017. Т. 13. № 2. С. 33–41.

⁶ Протасова А.Э., Андреева Е.Н., Рожкова Н.И., Вандеева Е.Н. Динамика клинических симптомов фиброзно-кистозной мастопатии на фоне трансдермального геля микронизированного прогестерона: результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования БРЕСТ // Акушерство и гинекология. 2018. № 11. С. 137–144.

⁷ Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Colditz G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis // Breast Cancer Res. Treat. 2015. Vol. 149. № 3. P. 569–575.

⁸ Рожкова Н.И., Каприн А.Д., Андреева Е.Н. Мастопатии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.

Сателлитный симпозиум компании «Безен»

патогенеза мастопатии и фактор риска РМЖ. Известно, что эстрадиол усиливает синтез ДНК, митотическую активность, стимулирует гипертрофию междольковой соединительной ткани, что приводит к избыточной пролиферации эпителия и соединительной ткани, нарушению дренажа млечных протоков и образованию кист. Кроме того, он усиливает васкуляризацию и отек тканей молочной железы. Клинически повышение уровня эстрадиола может проявляться масталгией различной интенсивности. Прогестерон блокирует рецепторы эстрогенов, активирует ферменты, обеспечивающие переход эстрадиола в менее активные формы, индуцирует апоптоз. Он также подавляет пролиферацию, уменьшает кистообразование и фиброзирование, снижает проницаемость капилляров, устраняет отек и болевой синдром при мастодии, менструальном дисфорическом расстройстве и др. Именно дефицит прогестерона создает условия для неконтролируемой пролиферации в ткани молочной железы и развития фиброзно-кистозной мастопатии, что на фоне врожденных или приобретенных генетических повреждений может привести

к РМЖ. Таким образом, решающая роль в развитии заболевания молочной железы принадлежит прогестерондефицитным состояниям⁹. Восстановление физиологического соотношения прогестерона и эстрадиола может быть значимым аспектом с точки зрения снижения риска развития опухоли молочной железы.

Приказ Минздрава России № 572н от 1 ноября 2012 г. регламентирует порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология». В соответствии с ним женщины с выявленными кистозными и узловыми изменениями молочных желез направляются в онкологический диспансер для верификации диагноза. После исключения злокачественных новообразований они переходят под диспансерное наблюдение акушера-гинеколога. Он должен диагностировать доброкачественные диффузные изменения молочной железы и рекомендовать лечение с учетом сопутствующей гинекологической патологии, направленное на снижение риска развития атипической избыточной пролиферации, а также улучшение показателей маммографической плотности.

К сожалению, в клинической практике нередко случаи необоснованного назначения пациенткам с фиброзно-кистозной мастопатией препаратов, не обладающих патогенетической значимостью и неэффективных даже для симптоматической терапии. При выборе препарата важно уточнить показания для его применения, зафиксированные в официальной инструкции, с которой можно ознакомиться на сайте Государственного реестра лекарственных средств Минздрава России www.grls.rosminzdrav.ru, а также ожидаемые эффекты лечения, в том числе влияние на факторы риска развития РМЖ.

Подводя итог выступлению, профессор А.Э. Протасова еще раз напомнила, что канцерогенез имеет длительную доклиническую стадию. На ней еще можно замедлить злокачественный процесс с помощью патогенетического лечения препаратами с доказанной клинической эффективностью. Устранение гормонального дисбаланса между эстрогенами и прогестероном способствует подавлению гиперпролиферации эпителия, приводит к регрессии кист в ткани молочной железы, уменьшает маммографическую плотность и снижает риск развития РМЖ.

Дискутабельные вопросы лечения мастопатии с позиции онколога

По словам профессора кафедры онкологии и паллиативной медицины РМАНПО, д.м.н. Ирины Владимировны КОЛЯДИНОЙ, проблемы доброкачественной патологии молочной железы актуальны во всем мире. Например, в США, как и в нашей стране, 70–90% женщин в возрасте 40–50 лет имеют признаки фиброзно-кистозной болезни. По мнению специалистов, риск возникновения

рака существенно возрастает при пролиферативной форме фиброзно-кистозной болезни, особенно при атипической гиперплазии. Поэтому понимание доброкачественных заболеваний молочной железы крайне важно для дифференциации изменений, связанных с высоким риском развития РМЖ¹⁰.

Ранее считалось, что мастопатия не требует внимания клиницистов, а для ее лечения достаточно



Профессор, д.м.н.
И.В. Колядина

⁹ Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы) // Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. Т. 11. № 4. С. 58–70.

¹⁰ Santen R.I. Benign breast disease in women // www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278994.

назначения симптоматических средств. Новые данные о процессах канцерогенеза позволили сделать вывод, что между мастопатией и РМЖ существует тесная патогенетическая взаимосвязь, обусловленная комплексом общих молекулярных процессов и сигнальных механизмов. Сегодня при мастопатии рекомендуются препараты патогенетического действия, воздействующие на эпигенетические факторы риска РМЖ¹¹.

В последние годы проведен ряд исследований, посвященных изучению влияния доброкачественных заболеваний молочных желез на дальнейшее развитие РМЖ. В одном из них участвовали 13 485 пациенток с гистологически доказанной доброкачественной патологией молочной железы. При медиане наблюдения 15 лет РМЖ развился у 1273 (9,4%) женщин. При этом медиана времени до развития инвазивного РМЖ зависела от характера пролиферации и степени атипии эпителия молочной железы. Так, у пациенток без пролиферации медиана составила 11,2 года, с пролиферацией без атипии – 10,9 года, а с атипической гиперплазией – 8,8 года. Исследователи пришли к выводу, что доброкачественная патология – значимый фактор риска развития РМЖ. При атипической гиперплазии ежегодный риск составляет 1%, при пролиферации без атипии – 0,5%. К наиболее важным прогностическим факторам риска РМЖ у женщин с мастопатией относятся возраст на момент биопсии доброкачественного образования и маммографическая плотность молочной железы. Если доброкачественные образования выявлялись у женщин до 45 лет, то впоследствии диагностируемый

РМЖ протекал агрессивнее, чем у женщин более старшего возраста. Поражение регионарных лимфоузлов чаще отмечалось у пациенток с высоким содержанием железистой ткани в момент обнаружения доброкачественной патологии по сравнению с пациентками, у которых на момент биопсии была жировая инволюция ткани молочной железы (36 против 20%, $p < 0,001$)¹².

Профессор И.В. Колядина подробно охарактеризовала главные проявления фиброзно-кистозной болезни, с которыми женщины обращаются к онкологу: боль (иногда в сочетании с нагрубанием и отеком молочной железы), выделения из сосков (самостоятельные или при надавливании), узловые образования.

Боль в молочной железе чаще возникает во второй фазе менструального цикла, может иррадиировать в подмышечную область, плечо и лопатку. В основе формирования болевого синдрома при фиброзно-кистозной болезни и дисгормональной масталгии лежит недостаток прогестерона (абсолютный или относительный).

Выделения из сосков, по данным исследований, хотя бы раз в жизни отмечали 50–80% женщин. Патологическими считаются выделения, которые возникают через три года после состоявшейся беременности, независимо от ее исхода, или в любом возрасте у небеременных женщин. Выделения могут быть вызваны гиперпролактинемией, стрессом, ятрогенными причинами (приемом ряда лекарственных препаратов), внутрипротоковыми новообразованиями (внутрипротоковой папилломой, внутрипротоковым раком, раком Педжета), патологией протоков молочной железы (стриктурами,

кальцинатами, посттравматическими деформациями протоков)¹³. Возможными причинами выделений коричневого и зеленого цветов могут быть фиброзно-кистозная болезнь, кисты молочных желез, эктазия протоков. Гнойные и мутные выделения свидетельствуют о воспалительных, а творожистые – о грибковых заболеваниях. Кровянистые выделения встречаются у пациенток с внутрипротоковыми патологиями, внутрипротоковой папилломой, внутрипротоковым раком, раком Педжета и т.д. Нужно отметить, что риск выявления злокачественного новообразования у женщин с выделениями из сосков увеличивается с возрастом: от 3% в группе моложе 40 лет до 32% у женщин старше 60 лет¹⁰. Таким образом, при жалобах женщин старшего возраста на выделения из сосков необходимо провести тщательное дообследование молочных желез.

Еще одна частая патология, с которой приходят на прием к онкологу, – кисты молочных желез, причем в 48% случаев они выявляются в обеих железах. Мастопатия с кистозным компонентом – наиболее частый симптом дисгормональных изменений в молочной железе, который затрагивает около 50% женщин в возрасте 35–50 лет. Кроме того, кисты чаще обнаруживаются у женщин в перименопаузе, а в постменопаузе появление кист значимо ассоциируется с заместительной гормональной терапией.

Кисты бывают двух видов: простые и сложные. Простая киста встречается в 80–85% случаев, содержит только жидкость и с 99%-ной вероятностью имеет доброкачественную природу. Кисты этого вида могут самостоятельно регрессировать, не тре-

¹¹ Методические рекомендации по профилактике рака молочной железы. М., 2018.

¹² Visscher D.W., Frost M.H., Hartmann L.C. et al. Clinicopathologic features of breast cancers that develop in women with previous benign breast disease // *Cancer*. 2016. Vol. 122. № 3. P. 378–385.

¹³ Callahan T.L., Caughey A.B. Blueprints obstetrics and gynecology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2013.



Сателлитный симпозиум компании «Безен»

буют core-биопсии и хирургического удаления. Сложная киста (встречается с частотой 15–20%) содержит не только жидкость, но и тканевые (солидные) элементы. В 35–40% случаев она носит злокачественный характер. К типичным ультразвуковым признакам сложной кисты относятся утолщение и кальцинация стенок, внутрикистозный солидный компонент, кровоток в кисте. Заподозрить сложную кисту можно при кровянистой жидкости/примеси крови, тканевых элементах/взвеси в аспирате и отсутствии жидкости при аспирации. Сложные кисты требуют гистологической верификации и в случае атипичии – хирургического лечения¹⁴. Фиброаденома молочной железы – распространенная причина обращения женщин к онкологам, которые почему-то относятся к фиброаденомам достаточно настороженно. Однако они малигнизируются крайне редко (в 0,01% случаев). Оперативное вмешательство выполняется при быстром росте и крупных размерах опухоли, дискомфорте от нее или желании больной. Настороженность врача оправдана при сложных фиброаденомах (встречаются в 15% случаев). Они имеют дополнительный компонент: кисты, фокусы атипичической гиперплазии, кальцинаты, папиллярные изменения. К сложным фиброаденомам относят также фиброаденомы, выявленные у женщин с BRCA-мутацией и отягощенным по РМЖ семейным анамнезом. В подобных случаях необходимо верифицировать диагноз (с помощью биопсии) и выполнить хирургическое удаление.

В пристальном наблюдении нуждаются пациентки с внутривис-

токовыми папилломами, которые проявляются кровянистыми выделениями, жжением в области соска или дискомфортом. На долю этой патологии приходится 4,5% всех доброкачественных новообразований молочной железы. Диагностика внутривиситочковых папиллом проводится с помощью маммографии, ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии, дуктографии и биопсии. Папилломы – факультативный предрак, поэтому все внутривиситочковые папилломы подлежат верификации и хирургическому удалению. Особое внимание следует уделить женщинам старше 54 лет при размере папилломы более 1 см – в этой ситуации риск рака в четыре раза выше, чем в других случаях¹⁵.

Безусловно, фиброзно-кистозная болезнь – хроническое заболевание, которое требует консервативной терапии. Как показал опрос российских онкологов, они чаще всего назначают Прожестожель®, Мастодинон и Индинол, которые включены в реестр лекарственных средств России как препараты для лечения фиброзно-кистозной болезни и мастопатии. Но если Мастодинон и Индинол предназначены для применения в комплексе с другими средствами, то Прожестожель® используется как патогенетическое средство в режиме монотерапии.

Прожестожель® – гель, содержащий натуральный прогестерон в дозе 1 г прогестерона на 100 г геля. Накожные аппликации позволяют повысить концентрацию натурального прогестерона в тканях молочной железы, что приводит к коррекции дисбаланса между эстроге-

нами и прогестероном на уровне молочной железы. Восстановление физиологического соотношения «прогестерон – эстрадиол» в свою очередь способствует снижению неконтролируемой пролиферации – фактора риска РМЖ. Однако у некоторых врачей при назначении препаратов прогестерона возникают опасения в отношении безопасности его применения.

«Последние данные свидетельствуют о том, что микронизированный прогестерон отличается хорошим профилем безопасности. Его формула полностью соответствует формуле эндогенного гормона, что гарантирует идентичность фармакологических эффектов и влияния на организм. Микронизация (измельчение) и заключение в жировую оболочку (липосферу) обеспечивают более полное и быстрое растворение и всасывание вещества», – отметила профессор И.В. Колядина.

В рекомендациях Американской ассоциации клинических эндокринологов (2017) подчеркивается, что микронизированный прогестерон – безопасный и эффективный метод заместительной комбинированной менопаузальной гормонотерапии, которая не повышает риск развития РМЖ. Рекомендации основаны на результатах крупных рандомизированных исследований (KEEPs, ELITE, DANISH OSTEOPOROSIS), которые продемонстрировали, что при длительной заместительной гормональной терапии микронизированным прогестероном (на протяжении четырех – десяти лет) не увеличивается риск развития РМЖ и других видов злокачественных опухолей¹⁶.

¹⁴ Berg W.A., Sechtin A.G., Marques H., Zhang Z. Cystic breast masses and the ACRIN 6666 experience // Radiol. Clin. North Am. 2010. Vol. 48. № 5. P. 931–987.

¹⁵ Intraductal papillomas of the breast / American Cancer Society // www.cancer.org/cancer/breast-cancer/non-cancerous-breast-conditions/intraductal-papillomas.html.

¹⁶ Cobin R.H., Goodman N.F. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause-2017 update // Endocr. Pract. 2017. Vol. 23. № 7. P. 869–880.

В лечении фиброзно-кистозной болезни используют трансдермальную форму прогестерона. Всасывание прогестерона через кожные покровы при таком применении составляет около 10%, что клинически значимо и позволяет обеспечить высокую концентрацию препарата в тканях молочной железы. По данным исследования, трансдермальный гель прогестерона тоже не повышает риск РМЖ. За 12 лет наблюдения за 1150 пациентками, среди которых 669 получали трансдермальный прогестерон (Прожестожель®), частота развития рака не увеличилась¹⁷. Клиническая эффективность трансдермального введения прогестерона доказана в многочисленных исследованиях. В частности, было показано исчезновение симптомов фиброзно-кистозной болезни у 82–97% женщин при трансдермальном введении прогестерона через три месяца непрерывного лечения¹⁸. В России проведено крупное многоцентровое исследование по оценке эффективности трансдермального применения микронизированного прогестерона у 798 женщин с фиброзно-кистозной болезнью. Пациентки получали монотерапию препаратом Прожестожель® 1% местно на область молочных желез в течение шести месяцев. Анализ эффективности проводился клинически (оценка выраженности боли в баллах) и инструментально (динамика узловых, диффузных и кистозных изменений в молочных железах по данным ультразвукового исследования и маммографии). После шести месяцев применения препарата Прожестожель® интенсивность

боли в молочных железах снизилась с 5,7 до 1,0 балла по визуальной аналоговой шкале ($p = 0,01$). Частота выявления диффузных изменений уменьшилась на 44,3%, узловых проявлений – на 60,4%, кистозных образований диаметром ≥ 10 мм – на 61,8%, кистозных образований диаметром < 10 мм – на 44,3%. У пациенток

существенно повысились показатели физического и эмоционального качества жизни¹⁹.

Завершая выступление, профессор И.В. Колядина подчеркнула значимость патогенетической терапии с доказанной эффективностью и безопасностью в лечении женщин с фиброзно-кистозной мастопатией.

Заключение

Среди лекарственных средств, назначаемых при фиброзно-кистозной мастопатии, особый интерес представляют препараты патогенетического действия, в частности содержащие микронизированный прогестерон. В ходе симпозиума положительные эффекты этой группы лекарственных средств были рассмотрены на примере трансдермального геля Прожестожель®.

Препарат содержит микронизированный биоидентичный прогестерон (на 100 г геля 1 г прогестерона). Гель наносится на поверхность молочных желез за исключением ареолы и соска один-два раза ежедневно или с 16-го по 25-й день менструального цикла в течение трех месяцев/циклов. При трансдермальном способе применения Прожестожель® достигает ткани молочных желез, не разрушаясь в печени и не оказывая неблагоприятных системных эффектов на организм.

Механизм действия препарата Прожестожель® основан на повышении концентрации прогестерона в тканях молочной железы. Прогестерон снижает экспрессию рецепторов эстрогенов в тканях молочной железы, а также умень-

шает локальный уровень активных эстрогенов посредством стимуляции продукции ферментов, окисляющих эстрадиол в менее активный эстрон и затем, связывая последний, превращающих его в неактивный эстрона сульфат. Таким образом, прогестерон ограничивает пролиферативное действие эстрогенов на ткани молочной железы. Кроме того, прогестерон обладает небольшим натрийдиуретическим эффектом за счет угнетения канальцевой реабсорбции и увеличения клеточной фильтрации, тем самым предотвращая задержку жидкости при секреторных преобразованиях железистого компонента молочных желез и, как следствие, развитие болевого синдрома. Можно сделать вывод, что терапия Прожестожелем позволяет скорректировать дисбаланс между эстрогенами и прогестероном на уровне молочной железы. Результаты исследований показали эффективность препарата Прожестожель® при различных формах мастопатии. На фоне лечения трансдермальным гелем наблюдалось стойкое положительное действие в виде исчезновения болей и уменьшения маммографической плотности в молочных железах. ☺

¹⁷ *Plu-Bureau G., Lê M.G., Thalabard J.C. et al.* Percutaneous progesterone use and risk of breast cancer: results from a French cohort study of premenopausal women with benign breast disease // *Cancer Detect. Prev.* 1999. Vol. 23. № 4. P. 290–296.

¹⁸ *Высоцкая И.В., Летьягин В.П., Левкина Н.В.* Гормональная терапия диффузной мастопатии // *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2014. № 3. С. 53–57.

¹⁹ *Андреева Е.Н., Рожкова Н.И.* Эффективность трансдермального геля, содержащего микронизированный прогестерон, в лечении фиброзно-кистозной мастопатии. Результаты российского исследования // *Акушерство и гинекология.* 2016. № 12. С. 131–136.



ПРОЖЕСТОЖЕЛЬ®

трансдермальный микронизированный 1% прогестерон

Патогенетическое лечение мастодинии и фиброзно-кистозной мастопатии

- Повышает концентрацию прогестерона в тканях молочной железы, не оказывая системного действия¹
- Блокирует рецепторы эстрогенов и пролактина в ткани молочной железы¹
- Ограничивает пролиферативное действие эстрогенов на ткани молочной железы¹
- Уменьшает степень отёка тканей молочной железы¹
- Может назначаться при мастодинии, связанной с приёмом пероральных контрацептивов, пубертатным периодом, предменструальным синдромом¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Прожестожель.



BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

ООО «Безен Хелскеа РУС».
Россия, 123022, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д. 13.
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. www.безен.рф

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Посвящается 170-летию со дня рождения В.Д. Шервинского

XV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием)

Москва, 18–20 ноября 2020 года

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева, 30/1, стр. 2,
телефон +7 (495) 518-26-70,
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

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

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

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

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для врачей Национальная онкологическая программа [2030]



Реклама



Журнал для организаторов здравоохранения

ЭНТЕРОСГЕЛЬ – энтеросорбент №1*

ПОЛИМЕТИЛСИЛОКСАНА ПОЛИГИДРАТ

Для дезинтоксикации при вирусной
инфекции у взрослых и детей.

Временные методические рекомендации
по лечению нового коронавируса **COVID-19**
МЗ РФ от 03.06.2020 (версия 7)

*по данным розничного аудита DSM Group, 2018 РФ

Энтеросгель® Паста для приема внутрь, 225 г,
Per. № P N003719/02



Реклама

Горячая линия
+ 7 495 646 14 33
www.enterosgel.ru

г. Москва, ул. Шипиловская, д. 50, корп. 1, стр. 2
ООО «ТНК СИЛМА»



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ