



КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И РЕПРОДУКТОЛОГИИ

Фармакотерапия гипертонической болезни у беременных: нюансы назначения некоторых групп препаратов

Вопросы ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью

Особенности стоматологического обслуживания беременных

Комбинированные оральные контрацептивы при эндометриозе – миф или реальность?

Проблемы психосоматического здоровья у женщин в период менопаузы

Микронутриентная поддержка как компонент прегравидарной подготовки в программах ВРТ



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

АКУШЕРСТВО

Обзор

Плановая фармакотерапия
гипертонической болезни у беременных:
внимание к деталям
О.Г. Компаниец, Н.С. Черныкова,
А.Э. Бабич, Н.А. Котелевская

5

OBSTETRICS

Review

Routine pharmacological treatment
of essential hypertension in pregnant
women: attention to details
O.G. Kompaniets, N.S. Chernyakova,
A.E. Babich, N.A. Kotelevskaya

5

Обзор и клинический случай

Проблема истмико-цервикальной
недостаточности в современном мире
М.И. Агаева, З.А. Агаева

13

Review and Clinical Case

The problem of cervical insufficiency
in the modern world
M.I. Agaeva, Z.A. Agaeva

13

Лекция

Особенности стоматологического
обслуживания беременных
И.К. Луцкая

17

Lectio

Features of dental care for pregnant
women
I.K. Lutskaya

17

ГИНЕКОЛОГИЯ

Обзор

Комбинированные оральные
контрацептивы при эндометриозе –
миф или реальность
М.Р. Оразов, Р.Е. Орехов

22

GYNECOLOGY

Review

Combined oral contraceptives
for endometriosis –
myths or reality
M.R. Orazov, R.E. Orekhov

22

Обзор и клинический случай

Проблемы психосоматического здоровья
у женщин в период менопаузы
О.В. Котова, Е.С. Акарачкова,
А.А. Беляев

28

Review and Clinical Case

Psychosomatic health problems among
menopausal women
O.V. Kotova, E.S. Akarachkova,
A.A. Belyaev

28

Обзор и клинический случай

Проблемы гиперандрогении
и овариальной дисфункции
у молодых женщин
Н.А. Буралкина, З.К. Батырова,
З.Х. Кумыкова

33

Review and Clinical Case

Issues of hyperandrogenism
and ovarian dysfunction
in young women
N.A. Buralkina, Z.K. Batyrova,
Z.K. Kumykova

33

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

Обзор

Микронутриентная поддержка как
составляющая компонента
прегравидарной подготовки
в программах вспомогательных
репродуктивных технологий
(обзор литературы)
Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова,
И.В. Юрасов

36

REPRODUCTOLOGY

Review

Micronutrient support as a component
of pre-preparatory training
in auxiliary reproductive technologies
(literature review)
T.Yu. Pestrikova, E.A. Yurasova,
I.V. Yurasov

36

МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА

Резюме актуальных статей

Актуальные статьи в профильных
зарубежных журналах

43

MED-LIBRARY

Abstract

Relevant articles published
in the specialized foreign journals

43

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аль-Шукри Адель Сальманович

Д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Белый Лев Евгеньевич

Д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)

Габидуллина Рушанья Исмагиловна

Д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)

Демидова Татьяна Юльевна

Д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Дубровина Светлана Олеговна

Д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)

Зефирова Татьяна Петровна

Д-р мед. наук, проф., ГБОУ ДПО КГМА (Казань, Россия)

Клинышкова Татьяна Владимировна

Д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

Колода Юлия Алексеевна

Канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Компаниец Ольга Геннадьевна

Канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ВО КубГМУ (Краснодар, Россия)

Кузнецова Ирина Всеволодовна

Д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (Москва, Россия)

Оразов Мекан Рахимбердыевич

Д-р мед. наук, проф., Медицинский институт ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Пестрикова Татьяна Юрьевна

Д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

EDITORIAL BOARD

Adel S. Al-Shukri

D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St.-Petersburg, Russia)

Lev E. Belyi

D. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Rushanya I. Gabidullina

D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Tatiana Yu. Demidova

D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Svetlana O. Dubrovina

D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Tatiana P. Zefirova

D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

Tatiana V. Klinyshkova

D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

Yulia A. Koloda

Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Olga G. Kompaniets

Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Irina V. Kuznetsova

D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)

Mekan R. Orazov

D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Tatyana Yu. Pestrikova

D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

Плановая фармакотерапия гипертонической болезни у беременных: внимание к деталям

О.Г. Компаниец¹, Н.С. Чернякова², А.Э. Бабич¹, Н.А. Котелевская²

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия;

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», Краснодар, Россия

olga-kompaniets1@yandex.ru

Аннотация

Общеизвестны серьезные осложнения артериальной гипертензии беременных в отношении как здоровья матери, так и состояния плода. В данном обзоре представлена информация об антигипертензивной фармакотерапии, используемой для планового лечения гипертонической болезни у беременных. Подробно рассмотрены патогенетические механизмы повышения артериального давления с дальнейшим обсуждением точек приложения различных классов антигипертензивных лекарственных средств. Приведена детальная информация о препаратах, допустимых для лечения гипертонической болезни у беременных с учетом данных исследований, аннотаций государственного реестра лекарственных средств и формулировок рекомендательных документов авторитетных профессиональных сообществ.

Ключевые слова: беременность, гипертония, антигипертензивная терапия, нифедипин, метопролол, бисопролол, метилдопа, диуретики, ингибиторы АПФ, сартаны, верапамил, амлодипин, витамин D.

Для цитирования: Компаниец О.Г., Чернякова Н.С., Бабич А.Э., Котелевская Н.А. Плановая фармакотерапия гипертонической болезни у беременных: внимание к деталям. Клинический разбор в гинекологии, акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 3: 5–12. DOI: 10.47407/kragr2021.1.3.000017

Routine pharmacological treatment of essential hypertension in pregnant women: attention to details

Olga G. Kompaniets¹, Natalya S. Chernyakova², Anna E. Babich¹, Nadezhda A. Kotelevskaya²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

²Regional Clinical Hospital №2, Krasnodar, Russia

olga-kompaniets1@yandex.ru

Abstract

Serious complications of arterial hypertension, affecting both the health of the mother and the condition of the fetus, are well known. The review provides information about antihypertensive pharmacotherapy used in the routine treatment of essential hypertension in pregnant women. Pathogenetic mechanisms of blood pressure increase are considered in detail with further deliberating on the points of application for various classes of antihypertensive medications. Detailed information about the medications approved for the essential hypertension treatment in pregnant women is provided, taking into account the research data, annotations of the state register of medicines, and the clauses presented in the guidelines issued by the respected professional societies.

Key words: pregnancy, hypertension, antihypertensive therapy, nifedipine, metoprolol, bisoprolol, methyldopa, diuretics, ACE inhibitors, sartans, verapamil, amlodipine, vitamin D.

For citation: Kompaniets O.G., Chernyakova N.S., Babich A.E., Kotelevskaya N.A. Routine pharmacological treatment of essential hypertension in pregnant women: attention to details. Clinical analysis in obstetrics, gynecology and reproductology. 2021; 3: 5–12. DOI: 10.47407/kragr2021.1.3.000017

Как у здоровых лиц, так и у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) уровень артериального давления (АД) поддерживается путем регуляции сердечного выброса (СВ) и общего периферического сопротивления (ОПСС) в трех анатомических областях: артериолах, посткапиллярных венулах (емкостные сосуды) и сердце. Почки также вносят весомый вклад в поддержание АД, регулируя объем внутрисосудистой жидкости [1–4]. Метаанализ 39 исследований (1479 женщин), в которых представлены данные о СВ для здоровых одноплодных беременностей, показал, что среднее увеличение СВ, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и

ударных объемов составило 31%, 24% и 13% от значений для небеременных женщин [5]. Повышение активности симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем с последующим увеличением ударного объема, ЧСС к концу беременности на 15–20 уд/мин, как следствие, увеличением минутного объема сердца с максимумом 33–50% исходного уровня на 26–32-й неделе беременности является основой проявления как вегетососудистой дистонии, так и повышения АД во время беременности. Практическому врачу необходимо знать, в каких клинических случаях требуется медикаментозная терапия, какие именно лекарственные средства и в

какие сроки беременности допускаются к назначению этой когорте больных. Общеизвестен эмбриотоксический и тератогенный эффект подавляющего большинства антигипертензивных препаратов [6]. Беременным с повышением АД без наличия признаков поражения органов-мишеней, преэклампсии и ассоциированных клинических состояний с целью снижения сердечно-сосудистого риска начало антигипертензивной терапии (АГТ) рекомендуется при систолическом АД (САД) не менее 150 мм рт. ст. или диастолическом АД (ДАД) не менее 95 мм рт. ст. [7–9]. Во всех остальных случаях критерии начала АГТ: САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. Этот подход существенно отличается от современного ведения других групп пациентов, когда инициация фармакотерапии ГБ связана не только с уровнем АД, но и со степенью риска фатальных сердечно-сосудистых событий. Например, АД 130/85 мм рт. ст. и наличие ишемической болезни сердца позволяет рассматривать назначение АГТ [9]. Какие клинико-фармакологические группы АГТ ни при каких условиях не должны быть назначены беременным ни в одном триместре?

Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) физиологически существенно возрастает в гестационном периоде [10], однако ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА II) недопустимы для беременных. Не рекомендовано назначение ингибиторов АПФ, АРА II и прямых ингибиторов ренина при беременности в связи с риском развития врожденных уродств и гибели плода [6, 11, 12]. У плода, матери которых принимали блокаторы РААС, возможны выраженное снижение АД, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, внутриутробная смерть. За новорожденными и грудными детьми, которые все-таки подверглись внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется вести наблюдение для своевременного выявления выраженного снижения АД, олигурии, гиперкалиемии. Поскольку примерно половина беременностей незапланированные [13], высока вероятность, что многие женщины, принимающие ингибиторы РААС, непреднамеренно значимо нарушают развитие плода вплоть до тех пор, пока не узнают, что беременны и медицинский работник не переведет их на альтернативную фармакотерапию. Таким образом, особенно важно понимать профиль безопасности АГТ в первом триместре. Эксперты отмечают, что еще до беременности женщинам с АГ в репродуктивном возрасте с риском наступления незапланированной беременности, в частности, для женщин, не использующих эффективную контрацепцию, не рекомендуется назначение блокаторов РААС [9, 11, 14].

Диуретики

Диуретики – это лекарственные препараты, увеличивающие мочеобразование за счет снижения ре-

абсорбции натрия и воды. Диуретики были одними из первых препаратов, доказавших возможность улучшения прогноза жизни у больных с ГБ [15, 16]. Тиазидные диуретики считаются терапией 2-й линии для лечения нетяжелой АГ у беременных в соответствии с ACOG (the American College of Obstetricians and Gynecologists) и Канадскими рекомендациями по гипертензии [17, 18], но не рекомендованы Европейским кардиологическим обществом, Российским кардиологическим обществом (РКО), Обществом акушерской медицины Австралии и Новой Зеландии и британскими рекомендациями NICE [9, 14, 19–21]. В 1960-х гг. тиазиды обычно назначались с профилактической целью, поскольку считалось, что удаление отека может предотвратить преэклампсию, независимо от гипертонического статуса [22]. Это положение основано на результатах трайла с участием более 3000 пациентов, рандомизированных для получения/неполучения тиазидов, которые показали, что в группе тиазидов было меньше случаев «токсикоза» (термин, который ранее использовался для преэклампсии), перинатальной смертности и преждевременных родов [23]. Эта практика нивелировалась, поскольку исследователи выдвинули предположение о том, что недостаточное увеличение объема плазмы крови во время беременности может быть связано с преэклампсией [24]. С другой стороны, имеются факты, не подтвердившие эти опасения: у женщин, получавших диуретики, не ниже скорость увеличения объема плазмы крови по сравнению с теми, кто не принимал диуретики, в то же время различий в перинатальных исходах не было [25]. Что касается влияния на преэклампсию, в одном метаанализе было рассмотрено 9 исследований (7000 женщин), которые показали снижение частоты преэклампсии при использовании диуретиков [26], хотя более поздний Кокрановский обзор (5 исследований, 1836 женщин) не показал существенной разницы в показателях частоты преэклампсии и преждевременных родов в трайлах с дизайном сравнения тиазидных диуретиков с отсутствием приема в контрольной группе либо плацебо [22]. Диуретики понижают АД за счет увеличения экскреции натрия и снижения объема циркулирующей крови (ОЦК), что приводит к снижению СВ. В настоящее время диуретики в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями РКО не назначаются при ГБ у беременных, несмотря на то, что в этой когорте больных, как и при нормально протекающей беременности, ОЦК увеличивается уже в I триместре беременности и достигает максимума к 29–36-й неделе. Только при сочетанной патологии, например при синдроме Эйзенменгера (необратимая тяжелая легочная гипертензия с двунаправленным сбросом крови или сбросом справа налево через открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой или межпредсердной перегородки с материнской смертностью 30–50%), допускается в комплексной терапии низкодозированный диуретический

компонент при исключении гемоконцентрации и уменьшении ОЦК [14].

β -Адреноблокаторы и центральные агонисты адренергических систем

При физиологически протекающей беременности высокий синтез прогестерона способствует увеличению плотности β -адренорецепторов. В свою очередь, этот процесс не только обеспечивает уменьшение сократительной активности миомерия для вынашивания плода, но и способствует усилению инотропной и хронотропной функции сердца за счет интенсификации воздействия эндогенных катехоламинов на β_1 -рецепторы сердца. Помимо этого, повышается секреция ренина почками с последующим увеличением сердечного выброса. Избыточная для пациенток с ГБ интенсификация β -адренергических влияний при беременности может быть нейтрализована приемом β -адреноблокаторов (ББ). Экспертами допускается прием метопролола сукцината в качестве основного препарата для лечения ГБ у беременных и бисопролола в качестве резервного лекарственного средства. Для планового лечения ГБ метопролола сукцинат рекомендован в начальной дозе 25 мг/сут, максимальной – 200 мг/сут [6]. В плановой фармакотерапии ГБ бисопролол назначается 25 мг/сут в начале лечения с последующей титрацией до максимальной (200 мг/сут). Чем выше дозы β -адреноблокаторов, тем более вероятны нарушение маточно-плацентарного кровотока, появление риска неонатальной гипогликемии, повышение тонуса миомерия. Когортное исследование, в котором изучались более 10 000 женщин, подвергавшихся воздействию ББ на поздних сроках беременности, показало увеличение рисков неонатальной брадикардии и гипогликемии у тех, кто принимал ББ в сравнении с теми, кто не принимал. При рассмотрении трех наиболее часто назначаемых ББ (лабеталол, метопролол и атенолол) отношение рисков (OR) было более 1 для обоих исходов, за исключением неонатальной брадикардии (OR 0,59; 95% ДИ 0,32–1,09) в группе, получавшей метопролол [27]. При достижении целевого уровня АД титрацию ББ следует прекратить, оставить пациентку на достигнутой дозе, контролируя АД. Для адекватной стратегии ведения пациенток с коморбидной патологией важно знать, что и метопролола сукцинат, и бисопролол обладают уверенной доказательной базой для применения при ГБ, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, однако только у метопролола имеются показания тахиформы нарушения ритма [6].

При пероральном приеме ББ снижают АД в течение нескольких часов, стабильный же гипотензивный эффект наступает через 2–3 недели. Одно из привлекательных свойств ББ – постоянство гипотензивного эффекта, который мало зависит от физической активности, положения тела, температуры и может поддерживаться в течение длительного времени при приеме достаточных доз препаратов. Привыкания к ББ не наступает. Исходя из возможных побочных эффектов ББ,

лечение необходимо проводить под контролем нескольких показателей. ЧСС, измеренная во время максимума активности препарата после приема очередной дозы, не должна быть меньше 50 в минуту. Чрезмерное снижение АД характеризуется появлением субъективных симптомов: головокружением, общей слабостью, головной болью. Необходимо тщательно следить, не появились ли одышка, влажные хрипы в легких, желательнее контролировать сократительную функцию сердца с помощью эхокардиографии. При декомпенсации сердечной недостаточности иногда необходимо отменить препарат или уменьшить дозу, либо для предупреждения развития левожелудочковой недостаточности изменить тактику ведения с учетом основной патологии, триместра беременности, сопутствующих состояний.

Международное когортное исследование, в котором приняли участие более 15 000 женщин, принимавших ББ в течение I триместра, не выявило значительного увеличения относительного риска (ОР 1,07; 95% ДИ 0,89–1,30) или разницы в рисках (ОР 3,0; 95% ДИ от -6,6 до -12,6) для любого серьезного врожденного порока развития [28]. Актуальные клинические рекомендации постулируют возможность назначения метопролола сукцината и бисопролола только с 12-й недели беременности [9, 14]. Возникает практический вопрос: какой препарат, снижающий активность симпатoadрениальной системы, допустим с первых дней беременности?

Центральные агонисты адренергических систем

Фармакологическое подавление симпатической активности возможно путем воздействия на пресинаптические α_2 -адренорецепторы. По механизму отрицательной обратной связи центральные агонисты адренергических систем, связываясь с α_2 -адренорецепторами в сосудодвигательном центре, снижают выброс норадреналина в синаптическую щель. В качестве основного с I триместра беременности допускается единственный представитель класса агонистов центральных адренергических систем – метилдопа в начальной дозе 500 мг/сут, максимальной – 3000 мг/сут [6, 9, 14]. Метилдопа изучается с 1960-х гг., в долгосрочных трайлах доказан факт безопасности для детей, матери которых принимали препарат во время беременности [29]. Блокируя освобождение норадреналина, метилдопа уменьшает уровень катехоламинов в плазме крови. Периферические α_1 -адренергические рецепторы сохраняют чувствительность к катехоламинам, тем самым оказывая антигипертензивное действие. Кроме того, препарат замещает эндогенный дофамин на дофаминергических нервных окончаниях в качестве ложного нейромедиатора; снижает активность ренина плазмы крови и периферическое сосудистое сопротивление; подавляет фермент ДОФА-декарбоксилазу, что снижает синтез норадреналина, дофамина, серотонина и концентрацию норадреналина и адреналина в тканях. В начале терапии метилдопой, а также при увеличении дозы препарата могут наблюдаться переходящие седативные

эффекты, головная боль, общая слабость и повышенная утомляемость. При появлении седативного эффекта метилдопы целесообразно изменять именно вечернюю дозу препарата при необходимости увеличения суточной. Этот хронофармакологический маневр логично приводит к лучшей адаптации организма к ятрогенной седации и снижает риск дневного нарушения работоспособности. Обычно побочное седативное действие препарата наблюдается в течение первых 2–3 дней после начала терапии [6].

Толерантность к метилдопе может развиваться уже через 2–3 мес приема. Эффективное снижение уровня АД может быть достигнуто за счет увеличения дозы препарата. Спустя 48 ч после отмены АД, как правило, возвращается к исходному уровню, «эффекта рикошета» при этом не наблюдается.

Метилдопа может оказывать влияние на результаты некоторых лабораторных методов.

1. Поскольку метилдопа флуоресцирует на той же длине волны, что и катехоламины, в моче могут обнаруживаться высокие концентрации катехоламинов (метанефринов). Это явление препятствует диагностике феохромоцитомы. Таким образом, на фоне терапии метилдопой могут возникнуть ложноположительные результаты определения содержания катехоламинов в моче флуоресцентным методом. Однако метилдопа не оказывает влияния на оценку концентрации ванилилминдальной кислоты в моче.
2. Терапия препаратом метилдопа может оказывать влияние на определение мочевой кислоты в крови и моче фосфорно-вольфрамовым методом.
3. Терапия препаратом метилдопа может оказывать влияние на определение уровня креатинина в сыворотке крови методом Поппера (реакция с пикриновой кислотой в щелочной среде).
4. Терапия препаратом метилдопа может оказывать влияние на определение активности аспартатамино-трансферазы (колориметрическим методом) в сыворотке крови. О влиянии метилдопы на спектрофотометрический анализ концентрации аспартатамино-трансферазы не сообщалось.

В связи с тем что на фоне приема метилдопы наблюдались случаи гемолитической анемии, перед началом курса лечения следует определить количество форменных элементов крови, гемоглобин, гематокрит с их последующим мониторингом во время терапии. Перед началом лечения, а также на 6-м месяце терапии рекомендуется выполнять общий анализ крови и прямую пробу Кумбса. Положительный тест Кумбса может выявляться у 10–20% больных, получающих этот препарат, особенно после приема более 1 г метилдопы ежедневно в течение полугода. Менее чем у 5% таких пациентов может развиваться гемолитическая анемия. В этом случае необходимо немедленно отменить прием метилдопы. При появлении симптомов анемии вне обозначенных сроков контроля необходимо немедленно провести соответствующий анализ крови. Если анемия подтверждается, следует дополнительно оценить сте-

пень гемолиза. После отмены метилдопы гемолитическая анемия должна разрешиться. Если этого не произойдет, требуется применение кортикостероидов, в редких случаях возможен летальный исход. Если гемолитическая анемия вызвана приемом метилдопы, пациентка не должна в дальнейшем получать этот препарат. Положительный тест Кумбса становится отрицательным через несколько недель или месяцев после отмены препарата. Исходно само по себе наличие положительного теста Кумбса или его появление у пациента не является противопоказанием к терапии метилдопой. Если тест Кумбса становится положительным на фоне лечения метилдопой, следует проверить наличие гемолитической анемии и степень клинической значимости положительного теста Кумбса. Например, кроме положительного прямого теста Кумбса, реже отмечается положительный непрямой тест Кумбса, который может влиять на перекрестную совместимость крови. При необходимости переливания крови пациентке, получающей метилдопу, следует назначить прямой и непрямой тесты Кумбса. При отсутствии гемолитической анемии обычно бывает положительным только прямой тест Кумбса. Сам по себе прямой тест Кумбса не влияет на типирование или перекрестную совместимость крови. Если непрямой тест Кумбса также положителен, необходима консультация специалиста гематолога или трансфузиолога. Во время лечения возможны очень редкие случаи лейкопении, гранулоцитопении и тромбоцитопении. Обычно они проходят после отмены метилдопы. Метилдопа может маскировать повышение температуры при инфекционных заболеваниях.

В любое время от начала приема метилдопы при возникновении необъяснимой лихорадки необходимо определить активность печеночных трансаминаз и лейкоцитарную формулу. При изменении активности печеночных трансаминаз, иногда сопровождающемся эозинофилией, или наличии желтухи следует предположить реакцию повышенной чувствительности, при которой наблюдаются холестаза, повреждение печеночных клеток или гепатит. Нередко желтуха появляется в течение первых 2–3 мес лечения. Для контроля безопасности перед началом приема метилдопы, на 6-й и 12-й неделях лечения следует определять активность печеночных трансаминаз и общий анализ крови с лейкоформулой. В очень редких случаях может возникнуть фатальный некротический гепатит, при биопсии печени определяется фокальный некроз, характерный для реакции лекарственной гиперчувствительности. Поэтому при изменении активности трансаминаз или возникновении симптомов печеночной недостаточности курс лечения следует немедленно прекратить. Если это состояние вызвано реакцией повышенной чувствительности, то повышение температуры и нарушения функции печени проходят после отмены препарата. Таким пациентам в дальнейшем нельзя назначать метилдопу. Пациентам с заболеванием или нарушением функции печени в анамнезе данный препарат следует назначать с крайней осторожностью. При наличии печеночной порфи-

рии у ближайших родственников пациентки метилдопу следует применять с особой осторожностью [6].

У некоторых пациенток во время приема метилдопы могут развиваться видимые отеки или увеличение массы тела. Вне беременности при этих состояниях следует назначить диуретики, однако они нежелательны во время беременности. Лечение метилдопой нельзя продолжать при нарастании отеков или развитии симптомов сердечной недостаточности [6]. При применении препарата возможно изменение цвета (потемнение) мочи. Влияние препарата на почки обусловлено преимущественным выделением его через этот орган элиминации и детально описано в инструкции, важно обратить внимание на изменение интервала между приемом препарата до 8, 8–12 и 12–24 ч соответственно легкой, умеренной и тяжелой степени почечной недостаточности. На фоне диализа метилдопа удаляется, поэтому для профилактики АГ после сеанса целесообразно принять добавочную дозу 250 мг препарата [6]. В начале терапии метилдопой, а также при увеличении дозы препарата могут наблюдаться преходящие седативные эффекты, головная боль, общая слабость и повышенная утомляемость. Проспективное когортное исследование, оценивающее исходы беременности в I триместре, показало, что влияние метилдопы не было тератогенным; однако зафиксирован более высокий уровень самопроизвольных абортов и преждевременных родов [30]. Метилдопа рекомендована зарубежными и отечественными профессиональными сообществами как препарат 1-й линии при гипертонии у беременных [9, 14, 31, 32]. В то же время, в 2018 г., обновление из Кокрейновского обзора гипотензивной терапии легкой и умеренной гипертонии во время беременности демонстрирует, что метилдопа уступает блокаторам кальциевых каналов и β -блокаторам в отношении предотвращения тяжелой гипертонии (ОР 0,70; 95% ДИ 0,56–0,88, 11 испытаний, 638 женщин) и ассоциирована с большим количеством операций кесарева сечения (скорректированный относительный риск 0,84; 95% ДИ 0,84–0,95, 13 испытаний, 1330 женщин), чем другие препараты [33]. Однако анализ подгрупп исследования CHIPS свидетельствует, что пациенты, получавшие метилдопу, а не лабеталол после рандомизации, имели лучшие первичные и вторичные результаты, включая массу тела новорожденного, тяжелую гипертонию, преэклампсию и преждевременные роды [34]. Ретроспективное когортное исследование доказало связь метилдопы с меньшим количеством неблагоприятных исходов для младенцев, включая респираторный дистресс, судороги и сепсис, по сравнению с пероральным лабеталолом [35]. Таким образом, метилдопа, скорее всего, не будет исключена из препаратов 1-й линии, пока не появятся более убедительные доказательства против этого препарата.

Антагонисты кальция

Одним из механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы к вынашиванию беременности является

системная вазодилатация. Нормотензивные до беременности пациентки нередко отмечают снижение АД по время беременности, особенно в I триместре: САД на 10–15 мм рт. ст., ДАД на 5–15 мм рт. ст. V. Meah и соавт. [36] в метаанализе показали, что системное сосудистое сопротивление у беременных на 30% ниже, чем у небеременных пациенток. Снижение ОПСС в норме в среднем на 12–34% обусловлено усилением секреции оксида азота и других вазодилатирующих факторов. Начиная с начала I триместра наблюдаются всплески эстрогена, прогестерона и релаксина (гормона, который, как и прогестерон, опосредует высвобождение оксида азота), что приводит к системному расширению сосудов [37–39]. Кроме того, связь катехоламинов с периферическими α_1 -адренорецепторами снижает тонус гладкомышечных клеток сосудов, а во время беременности интенсивный синтез эстрогенов и прогестерона обеспечивает повышение чувствительности адренорецепторов к гормонам симпатико-адреналовой системы (САС). Таким образом, изменяется реактивность сосудистого русла в сторону преобладания реакций вазодилатации. У пациенток с ГБ данных механизмов обычно недостаточно, чтобы противодействовать гипертензивным реакциям сердечно-сосудистых заболеваний. Требуется фармакологическое усиление вазодилатации. ОПСС повышается прежде всего в связи с увеличенным током ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток сосудов. Препараты из группы антагонистов кальция (АК) способны уменьшать интенсивность потока ионов Ca^{2+} в клетку путем связывания с кальциевыми каналами. АК являются мощными артериоларными дилататорами благодаря способности уменьшать трансмембранный ток ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток сосудов. В результате снижается ОПСС, что способствует нормализации АД. Эти препараты уменьшают количество прессорных и увеличивают число депрессорных почечных простагландинов.

Нифедипин с медленным высвобождением активного вещества может быть использован у беременных в качестве препарата 1-й или/и 2-й линии. Поскольку нифедипин, использующийся в виде быстро абсорбирующейся формы, быстро попадает в системный кровоток, при этом вызывая избыточную вазодилатацию, что приводит к повышению тонуса САС, эксперты подчеркивают нежелательность применения быстро абсорбирующегося нифедипина при беременности даже с целью купирования гипертонического криза. При использовании лекарственных форм нифедипина пролонгированного действия нарастание концентрации препарата происходит постепенно, что более безопасно для пациентов. В 2017 г. опубликованы результаты исследования, авторы которого предположили потенцирование эффекта нифедипина витамином D (VD). В рандомизированном трайле с включением 683 первородящих женщин с преэклампсией зарегистрировано заметное сокращение времени, необходимого для контроля гипертонии, и значительное удлинение ($p=0,013$) времени до нового гипертонического криза у

участников, получавших лечение нифедипином+VD, по сравнению с контролем нифедипином+плацебо. У женщин, получавших нифедипин+VD, требовалось меньшее количество нифедипина для контроля АД [40]. В актуальных рекомендациях для планового лечения ГБ пролонгированный нифедипин рекомендован в начальной дозе 20 мг/сут, максимальной – 60 мг/сут. На фоне приема препарата у некоторых пациенток регистрируются симптомы активации САС – головная боль, покраснение кожи, тахикардия, отеки. Известно, что дигидропиридиновый АК способен вызывать острый отек легких, особенно в случае многоплодной беременности (2 и более плода) при внутривенном введении препарата и сочетанном применении β_2 -агонистов (данную схему иногда применяли в качестве токолитической). Обычно производители всех АК сообщают, что прием в период беременности не рекомендуется, за исключением тех случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения именно этим препаратом [6].

В проспективном трайле показана минимальная тератогенность при приеме АК в I триместре [41]. Кроме того, было показано, что АК превосходят метилдопу в отношении контроля АД [33]. Амлодипин не приводится экспертами в качестве рекомендуемого препарата для лечения ГБ у беременных, так как данные для этой когорты больных для амлодипина очень ограничены. В 3 сериях случаев был сделан вывод о том, что амлодипин не обладает тератогенным действием [42]. Небольшое пилотное исследование, сравнивающее амлодипин с аспирином и фуросемидом для лечения хронической гипертензии, не выявило различий между двумя антигипертензивными средствами в материнских или перинатальных исходах [43]. Беременным с ГБ в качестве АГТ с целью планового лечения, помимо нифедипина с замедленным высвобождением лекарственного вещества, эксперты рекомендуют назначение верапамила [9, 15], указывая на единичные исследования по применению во время беременности. Как следствие, верапамил может быть рекомендован только в качестве резервного препарата в начальной дозе 80 мг/сут, максимальной – 480 мг/сут. Верапамил блокирует кальциевые каналы в синоатриальном, атриовентрикулярном узле, сократительном миокарде. Блокада входа кальция в эти клетки ведет к урежению ЧСС, замедлению АВ-проведения, снижению сократимости сердца. Вынужденность «допуска» верапамила обусловлена в том числе и его противоритмическим эффектом. Наличие противопоказаний к ББ делает его единственным из допустимых при беременности препаратов, обладающих способностью не только снижать АД, но и профилактировать значимые суправентрикулярные нарушения ритма сердца [6]. В связи с отличием в фармакодинамике верапамил имеет противопоказания, которые не указаны для нифедипина: брадикардия (при частоте сердечных сокращений менее 50 в минуту); синдром слабости синусового узла (кроме больных с кардиостимулятором), синоатриальная блокада и атриовентрикулярная блокада

II и III степени (кроме больных с кардиостимулятором); развитие атриовентрикулярной блокады II или III степени или однопучковой, двухпучковой или трехпучковой блокады ножек пучка Гиса требует прекращения приема верапамила и проведения при необходимости соответствующей терапии; синдром Вольфа–Паркинсона–Вайта, синдром Лауна–Ганонга–Левина в сочетании с трепетанием или фибрилляцией предсердий (кроме больных с кардиостимулятором); инфаркт миокарда с признаками левожелудочковой недостаточности; желудочковая тахикардия с широким комплексом QRS; опасно назначение больным, принимающим ББ; хроническая сердечная недостаточность (в стадии декомпенсации). В соответствии с инструкцией не рекомендуется применение верапамила у пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 35%, клиническими признаками умеренной или тяжелой сердечной недостаточности, а также у пациентов с любой тяжестью дисфункции левого желудочка, уже получающих β -адреноблокаторы и/или ивабрадин. У пациентов с легкой и умеренной сердечной недостаточностью и фракцией выброса левого желудочка свыше 35% необходимо добиваться стабильного состояния перед началом приема препарата и проводить соответствующую терапию в дальнейшем.

Общим для АК побочным действием является обстипация, верапамил чаще других препаратов АК способен вызывать запоры. Основными общими противопоказаниями к назначению как верапамила, так и пролонгированного нифедипина являются:

- обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая тяжелый аортальный стеноз); шок (включая кардиогенный);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда;
- гиперчувствительность; значительный аортальный стеноз (развитие гипотонии, опасной в отношении снижения перфузии коронарных артерий и возникновение ишемии миокарда);
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- кардиогенный шок (опасность усугубления течения шока вплоть до смертельного исхода);
- период лактации;
- острая сосудистая недостаточность;
- артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.).

Наибольшая вероятность необходимости интенсификации антигипертензивной терапии – в III триместре, так как при физиологическом течении беременности с первых недель и до конца I триместра САД и ДАД снижается, во II триместре АД остается стабильным, в III триместре повышается, достигая к моменту родов уровня АД до беременности, а в ряде случаев превышая его на 10–15 мм рт. ст. [15]. Аналогичная динамика АД характерна для беременных с ГБ. Рациональной комбинацией АГТ является нифедипин длительного действия+ β -адреноблокатор (метопролола сукцинат или бисопролол). Данная комбинация наименее опасна для плода, обладает потенцирующей фармакодинамикой в

отношении ГБ, а также является антиангинальной и допускается при хронической сердечной недостаточности.

Заключение

В заключение необходимо отметить, что, в отличие от общей популяции пациентов, стратегия ведения беременных с ГБ отличается как по рекомендациям коррекции образа жизни, так и в отношении принципов назначения препаратов. Так, не требуются меры по снижению массы тела в период беременности в связи с риском рождения детей с низким весом и последующим замедлением их роста; в диете не должно быть ограничения потребления поваренной соли [14]. Нецелесообразно стартовать с комбинированной терапии, следует начинать лечение с минимальных доз одного препарата, переход к препаратам другого класса осу-

ществлять при недостаточном эффекте (после увеличения дозы первого препарата) или плохой его переносимости. Комбинированное назначение препаратов проводится только в случае неэффективности монотерапии в максимальной дозе. Преимуществом пользуется сочетание ББ и пролонгированного нифедипина. Правильное ведение беременных с ГБ в реальной клинической практике будет способствовать не только достижению целевых уровней АД и профилактике развития осложнений у матери, но и обеспечению сохранения беременности, нормальному развитию плода и успешным родам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Покровский В.М. Физиология человека. М.: Медицина, 2011. [Pokrovskii VM. Fiziologiya cheloveka. Moscow: Meditsina, 2011 (in Russian)].
2. Елисеева Л.Н., Самородская Н.А. Многоуровневый анализ нарушений регуляторных механизмов как основа выбора индивидуальной антигипертензивной терапии у больных гипертонической болезнью (часть II). Оптимизация выбора антигипертензивной терапии с учетом многоуровневого анализа нарушений механизмов регуляции артериального давления. Медицинский вестник Северного Кавказа 2020; 15 (2): 234–40. [Yeliseyeva L, Samorodskaya NA. Multilevel analysis of regulatory mechanism disorders as a principle of choice for individual antihypertensive therapy in patients with hypertension (Part II). Optimization of antihypertensive therapy choice taking into account the multilevel analysis of. Med news North Caucasus 2020; 15 (2): 234–40 (in Russian)]. DOI: 10.14300/mnsc.2020.15055
3. Физиология человека и животных. Под ред. Д.Л. Теплового, Ю.В. Нестерова, Е.В. Курьяновой и др. Астрахань: Издательский дом «Астраханский университет», 2017. 336 с. [Fiziologiya cheloveka i zhivotnykh Ed by Teplyi DL, Nesterov YuV, Kur'yanova EV et al. Astrakhan': Izdatel'skii dom «Astrakhanskii universitet», 2017. 336 p (in Russian)].
4. Ngene NC, Moodley J. Physiology of blood pressure relevant to managing hypertension in pregnancy. J Matern Neonatal Med 2019; 32 (8): 1368–377. DOI: 10.1080/14767058.2017.1404569
5. Meah VL, Cockcroft JR, Backx K et al. Cardiac output and related haemodynamics during pregnancy: a series of meta-analyses. Heart 2016; 102 (7): 518–26. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308476
6. Государственный реестр лекарственных средств. [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. (in Russian)]. Доступно по: grls.rosminzdrav.ru State Register of Medicines: grls.rosminzdrav.ru
7. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND et al. Single Versus Combined Blood Pressure Components and Risk for Cardiovascular Disease. Circulation 2009; 119 (2): 243–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936
8. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2018; 36 (10): 1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
9. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020; 25 (3): 149–218. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russ J Cardiol 2020; 25 (3): 149–218. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
10. Lumbers ER, Pringle KG. Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy. Am J Physiol Integr Comp Physiol 2014; 306 (2): R91–R101. DOI: 10.1152/ajpregu.00034.2013
11. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens 2018; 36 (12): 2284–309. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001961
12. Easterling T, Mundle S, Bracken H et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2019; 394 (10203): 1011–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31282-6
13. Finer LB, Zolna MR. Declines in Unintended Pregnancy in the United States, 2008–2011. N Engl J Med 2016; 374 (9): 843–52. DOI: 10.1056/NEJMsa1506575
14. Editorial A. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National guidelines. Russ J Cardiol 2018; 3: 91–134. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-91-134
15. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Диуретики в составе комбинированной антигипертензивной терапии: фокус на прогноз. Системные гипертензии 2016; 13 (2): 6–10. [Chazova IE, Martynyuk TV. Diuretiки v sostave kombinirovannoi antigipertenzivnoi terapii: fokus na prognoz. Sistemnye gipertenzii 2016; 13 (2): 6–10 (in Russian)].
16. Барсуков А.В., Васильева И.А., Сеидова А.Ю. Место тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в современной гипертензиологии. Клиническая патофизиология 2019; 25 (3): 11–24. [Barsukov AV, Vasil'eva IA, Seidova AYU. Mesto tiazidnykh i tiazidopodobnykh diuretikov v sovremennoi gipertenziologii. Klinicheskaya patofiziologiya 2019; 25 (3): 11–24 (in Russian)].
17. Butalia S, Audibert F, Côté A-M et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy. Can J Cardiol 2018; 34 (5): 526–31. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.02.021
18. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2019; 133 (1): e26–e50. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003020
19. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2018; 39 (34): 3165–241. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy340
20. Lowe SA, Bouyer L, Lust K et al. The SOMANZ Guidelines for the Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy 2014. Aust New Zeal J Obstet Gynaecol 2015; 55 (1): 11–6. DOI: 10.1111/ajo.12253
21. Redman CWG. Hypertension in pregnancy: the NICE guidelines. Heart 2011; 97 (23): 1967–9. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300949
22. Churchill D, Beevers GDG, Meher S, Rhodes C. Diuretics for preventing pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2007; 1. DOI: 10.1002/14651858.CD004451.pub2
23. Finnerty FA. Lowering the Perinatal Mortality and the Prematurity Rate. JAMA 1966; 195 (6): 429. DOI: 10.1001/jama.1966.03100060069020

24. Hays PM, Cruikshank DP, Dunn LJ. Plasma volume determination in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151 (7): 958–66. DOI: 10.1016/0002-9378(85)90675-1
25. Sibai BM, Grossman RA, Grossman HG. Effects of diuretics on plasma volume in pregnancies with long-term hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150 (7): 831–5. DOI: 10.1016/0002-9378(84)90458-7
26. Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *BMJ* 1985; 290 (6461): 17–23. DOI: 10.1136/bmj.290.6461.17
27. Bateman BT, Patorno E, Desai RJ et al. Late Pregnancy Blocker Exposure and Risks of Neonatal Hypoglycemia and Bradycardia. *Pediatrics* 2016; 138 (3): e20160731. DOI: 10.1542/peds.2016-0731
28. Bateman BT, Heide-Jørgensen U, Einarsdóttir K et al. β -Blocker Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations. *Ann Intern Med* 2018; 169 (10): 665. DOI: 10.7326/M18-0338
29. Cockburn J, Ounsted M, Moar VA, Redman CWG. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982; 319 (8273): 647–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(82)92202-4
30. Hoeltzenbein M, Beck E, Fietz A-K et al. Pregnancy Outcome After First Trimester Use of Methyldopa. *Hypertension* 2017; 70 (1): 201–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09110
31. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens An Int J Women's Cardiovasc Heal* 2014; 4 (2): 97–104. DOI: 10.1016/j.preghy.2014.02.001
32. Brown MA, Magee LA, Kenny LC et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Hypertension* 2018; 72 (1): 24–43. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803
33. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10. DOI: 10.1002/14651858.CD002252.pub4
34. Magee L, Daddszen P, Singer J et al. Do labetalol and methyldopa have different effects on pregnancy outcome? Analysis of data from the Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) trial. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2016; 123 (7): 1143–51. DOI: 10.1111/1471-0528.13569
35. Xie R, Guo Y, Krewski D et al. Association between labetalol use for hypertension in pregnancy and adverse infant outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 175: 124–8. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.01.019
36. Meah VL, Cockcroft JR, Backx K et al. Cardiac output and related haemodynamics during pregnancy: a series of meta-analyses. *Heart* 2016; 102 (7): 518–26. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308476
37. Berkane N, Liere P, Oudinet JP et al. From Pregnancy to Preeclampsia: A Key Role for Estrogens. *Endocr Rev* 2017; 38 (2): 123–44. DOI: 10.1210/er.2016-1065
38. Conrad KP. Maternal vasodilation in pregnancy: the emerging role of relaxin. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* 2011; 301 (2): R267–75. DOI: 10.1152/ajpregu.00156.2011
39. Kodogo V, Azibani F, Sliwa K. Role of pregnancy hormones and hormonal interaction on the maternal cardiovascular system: a literature review. *Clin Res Cardiol* 2019; 108 (8): 831–46. DOI: 10.1007/s00392-019-01441-x
40. Shi D-D, Wang Y, Guo J-J, et al. Vitamin D Enhances Efficacy of Oral Nifedipine in Treating Preeclampsia with Severe Features: A Double Blinded, Placebo-Controlled and Randomized Clinical Trial. *Front Pharmacol* 2017; 8. DOI: 10.3389/fphar.2017.00865
41. Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: A prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174 (3): 823–8. DOI: 10.1016/S0002-9378(96)70307-1
42. Ahn HK, Nava-Ocampo AA, Han JY et al. Exposure to Amlodipine in the First Trimester of Pregnancy and During Breastfeeding. *Hypertens Pregnancy* 2007; 26 (2): 179–87. DOI: 10.1080/10641950701204554
43. Vigil-De Gracia P, Dominguez L, Solis A. Management of chronic hypertension during pregnancy with furosemide, amlodipine or aspirin: a pilot clinical trial. *J Matern Neonatal Med* 2014; 27 (13): 1291–4. DOI: 10.3109/14767058.2013.852180

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Компаниец Ольга Геннадьевна – канд. мед. наук, доцент каф. терапии №1 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет». E-mail: olga-kompaniets1@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9278-7346

Olga G. Kompaniets – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kuban State Medical University. E-mail: olga-kompaniets1@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9278-7346

Чернякова Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог, ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2». E-mail: nata-chernyakova@list.ru

Natalya S. Chernyakova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Regional Clinical Hospital №2. E-mail: nata-chernyakova@list.ru

Бабич Анна Эдуардовна – ассистент каф. общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет». E-mail: anna-babich1@ya.ru; ORCID: 0000-0002-5413-0922

Anna E. Babich – Assistant, Kuban State Medical University. E-mail: anna-babich1@ya.ru; ORCID: 0000-0002-5413-0922

Котелевская Надежда Александровна – врач клинический фармаколог, ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2». E-mail: nadejdadoc@gmail.com

Nadezhda A. Kotelevskaya – Clinical Pharmacologist, Regional Clinical Hospital №2. E-mail: nadejdadoc@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.10.2021

Проблема истмико-цервикальной недостаточности в современном мире

М.И. Агаева¹, З.А. Агаева²

¹ АО Группа компаний «Медси», Москва, Россия;

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
zoaya466@mail.ru

Аннотация

Проблема преждевременных родов и поздних потерь беременности является одной из основных в современном акушерстве, обуславливая высокую частоту перинатальных и неонатальных потерь. Основной и самой распространенной причиной поздних прерываний беременности, ранних и очень ранних преждевременных родов является истмико-цервикальная недостаточность. Несмотря на грозные последствия данного состояния, современные тенденции ведения истмико-цервикальной недостаточности позволяют пролонгировать беременность если не до доношенного срока, то до достижения жизнеспособности плодом.

Ключевые слова: преждевременные роды, выкидыш, истмико-цервикальная недостаточность, беременность.

Для цитирования: Агаева М.И., Агаева З.А. Проблема истмико-цервикальной недостаточности в современном мире. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 3: 13–16. DOI: 10.47407/kragr2021.1.3.000018

The problem of cervical insufficiency in the modern world

Madina I. Agaeva¹, Zoya A. Agaeva²

¹ Medsi Group of Companies JSC, Moscow, Russia;

² Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia
zoaya466@mail.ru

Abstract

The problem of premature birth and late pregnancy loss is one of the main problems in modern obstetrics, causing a high frequency of perinatal and neonatal losses. The main and most common cause of late termination of pregnancy, early and very early preterm birth is isthmio-cervical insufficiency. Despite the dire consequences of this condition, current trends in the management of ischemic-cervical insufficiency make it possible to prolong pregnancy, if not to full-term, then until the fetus reaches viability.

Key words: premature birth, miscarriage, ischemic-cervical insufficiency, pregnancy.

For citation: Agaeva M.I., Agaeva Z.A. The problem of cervical insufficiency in the modern world. Clinical analysis in obstetrics, gynecology and reproductology. 2021; 3: 13–16. DOI: 10.47407/kragr2021.1.3.000018

Актуальность

Несмотря на значительные достижения современного акушерства и гинекологии, частота невынашивания беременности и преждевременных родов остается высокой. Одной из самых распространенных причин поздних выкидышей и преждевременных родов является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) [1].

Под термином ИЦН следует понимать нарушение запирающей функции шейки матки (ШМ), характеризующееся бессимптомным укорочением длины ШМ менее 25 мм и/или дилатацией цервикального канала более 10 мм на всем протяжении, ранее 37 нед гестации [1]. Несостоятельность ШМ создает благоприятные условия для восходящей интраамниальной инфекции с последующим преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) [1, 2]. В общей популяции частота истинной ИЦН достигает 1%, однако в структуре прерываний беременности во II триместре на долю ИЦН, по данным различных авторов,

приходится от 14,4 до 42% [2–4]. В III триместре ИЦН имеет место в каждом 3-м случае преждевременных родов (ПР) [2, 4].

В структуре этиологических факторов возникновения ИЦН имеют место как анатомические дефекты ШМ, так и функциональные нарушения. Ведущей причиной развития ИЦН является нарушение синтеза коллагена, который составляет основную массу ткани ШМ [1, 2, 5]. К факторам риска развития ИЦН относят гиперандрогению (в т.ч. неклассическую форму врожденной дисфункции коры надпочечников и синдром поликистозных яичников), недостаточность прогестерона, редкие формы генитального инфантилизма, врожденные пороки развития матки, приобретенные деформации ШМ, генетическую предрасположенность (полиморфизм гена коллагена I), синдромы дисплазии соединительной ткани, дисбиоз половых путей и инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовых органов [2–4, 6].

Диагностика ИЦН

Диагностика ИЦН имеет ряд особенностей, в настоящее время нет ни одного достоверного диагностического метода идентификации ИЦН вне беременности. Косвенными факторами риска ИЦН вне беременности являются данные анамнеза о проведении ампутации и высокой конизации ШМ, частых внутриматочных вмешательствах, перенесенных потерях беременности во II триместре гестации, очень ранних и ранних ПР, а также наличии рубцовой деформации ШМ [1, 2, 6].

Согласно зарубежным и отечественным клиническим рекомендациям, золотым стандартом диагностики ИЦН является трансвагинальная ультразвуковая (УЗ) цервикометрия [2, 3, 6]. УЗ-критерии постановки диагноза ИЦН – укорочение длины сомкнутой части ШМ менее 25 мм и/или дилатация цервикального канала более 10 мм на всем протяжении. Большинство специалистов УЗ-диагностики описывают воронкообразное расширение внутреннего зева с пролабированием плодного пузыря и выделяют – V-, U- и Y-образное расширение внутреннего зева, при этом наибольшей прогностической значимостью для ПР обладает именно длина сомкнутой части ШМ [1, 2, 3, 7]. Длина ШМ 2,5 см и менее до 20 нед гестации ассоциирована с 6-кратным увеличением риска ПР в сравнении с таковым в популяции [8].

Наиболее критическими сроками для развития ИЦН является промежуток между 14 и 20-й неделями гестации. Пациенткам с ИЦН, а также беременным группы высокого риска рекомендована динамическая УЗ-цервикометрия 1 раз в 7–14 дней в период с 16 до 24 недель [2, 4, 6, 9]. Согласно рекомендациям большинства профессиональных сообществ, всем беременным показано проведение рутинной трансвагинальной цервикометрии в ходе 2-го УЗ-скрининга для своевременного формирования групп риска и оптимизации тактики ведения [2, 9]. Метод трансвагинальной УЗ-цервикометрии в диагностике ИЦН обладает 100% чувствительностью и 80% специфичностью, однако информативность метода ограничена в сроки до 16 и после 30 нед гестации [10]. При этом в прогнозировании ПР трансвагинальная эхография обладает чувствительностью 35–40%. Согласно данным литературы, для более точного прогнозирования ПР рекомендовано сочетание УЗ-цервикометрии и теста на фетальный фибронектин, отрицательный результат теста свидетельствует о низком риске ПР в ближайшие 7–14 дней, при этом есть вероятность ложноположительных результатов [11].

Тактика ведения беременных с ИЦН

Вопросы терапии ИЦН порождают большое количество дискуссий, при этом существует только 3 метода коррекции ИЦН с доказанной эффективностью: использование вагинального микронизированного прогестерона, хирургический серкляж и акушерский пессарий [2, 9]. Определение тактики ведения в большинстве случаев зависит от срока беременности и анамнеза. Данные последних метаанализов продемонстри-

ровали высокую эффективность микронизированного прогестерона в сравнении с пессарием и хирургическим серкляжем [12]. Пациенткам с диагностированной ИЦН при неотягощенном анамнезе показано интравагинальное введение микронизированного прогестерона в суточной дозировке 200 мг до достижения срока гестации 34 нед [2, 9, 11].

При неэффективности микронизированного прогестерона, а также у пациенток с ИЦН и наличием в анамнезе 2 и более поздних аборт и/или ПР для снижения риска последних может быть использован хирургический серкляж. Мнение разных авторов об эффективности данного метода неоднозначно, оптимальные сроки проведения составляют 14–24 нед, в редких случаях может применяться до 26 нед гестации [2, 9]. Удаление серкляжа производят в период с 36 до 38 нед [1, 2, 8]. Хирургическая техника коррекции ИЦН путем наложения швов на ШМ вагинальным доступом ассоциирована с высоким риском ПРПО, хориоамнионита и неэффективна при многоплодной беременности [1, 2, 9, 11].

При выраженной ИЦН, обусловленной потерей большого объема ткани ШМ вследствие ампутации или конизации ШМ, может быть использован трансабдоминальный серкляж с применением лапароскопического или лапаротомного доступа [3, 8, 9]. Трансабдоминальный серкляж проводят на этапе прегравидарной подготовки либо до 14-й недели настоящей беременности [1, 10]. Техника трансабдоминального наложения швов на ШМ ассоциирована с большим количеством осложнений в сравнении с вагинальным доступом и используется относительно редко [3, 4, 12].

У пациенток с ИЦН при многоплодной беременности, отсутствии эффекта от препаратов прогестерона и наличии противопоказаний к серкляжу возможно использование разгружающего акушерского пессария. Результаты рандомизированных клинических исследований демонстрируют положительное влияние акушерского пессария на уменьшение частоты ПР на фоне беременности двойней [1, 2, 10, 11].

Клинический случай

Пациентка А., 31 год, по профессии врач акушер-гинеколог, в июне 2021 г. обратилась к гинекологу с результатами ультразвукового исследования (УЗИ): в полости матки один плод в головном предлежании, сердцебиение «+», ритм правильный. Пороки развития плода на момент исследования не выявлены. Плацента по передней стенке, нижний край выше внутреннего зева на 50 мм. Толщина 18 мм. Степень зрелости 0. ШМ длиной 21 мм. Внутренний зев расширен до 4 мм. Цервикальный канал сомкнут. Заключение: беременность 17 нед. ИЦН.

Жалобы: на момент осмотра жалоб не предъявляет. Анамнез заболевания: настоящая беременность 2-я, самопроизвольная, 1-я беременность отягощена ИЦН, с целью терапии принимала микронизированный прогестерон вагинально, в суточной дозировке 200 мг, бере-

менность завершилась срочными самопроизвольными родами в 2020 г.

В 9 нед настоящей беременности с жалобами на тянущие боли внизу живота и кровяные выделения из половых путей в умеренном объеме госпитализирована в отделение гинекологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». При поступлении по результатам УЗИ выявлена прогрессирующая маточная беременность, ретрохориальная гематома в стадии частичной организации. Пациентке проводилась терапия, направленная на пролонгирование беременности: транексамовая кислота 1000 мг внутривенно, капельно 1 раз в день – 3 дня, с последующим переходом на таблетированные формы в суточной дозировке 2000 мг – 5 дней, дидрогестерон – 40 мг однократно, далее по 10 мг каждые 8 ч – 5 дней. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии, с улучшением.

После выписки женскую консультацию посещала нерегулярно. По результатам 1-го скрининга патологии не выявлено. С 15 нед настоящей беременности самостоятельно проходит УЗ-цервикометрию, со слов, за 2 нед до настоящего приема длина ШМ составила 28 мм, внутренний зев не расширен, цервикальный канал сомкнут. С 15 нед принимает микронизированный прогестерон интравагинально, настоящая явка связана с укорочением длины ШМ на фоне проводимой терапии.

Анамнез жизни: по данным опроса, семейный анамнез, аллергоанамнез, наследственность не отягощены. Из перенесенных заболеваний – ветряная оспа в детстве, с 25 лет варикозное расширение вен нижних конечностей. Операции, травмы, гемотрансфузии, вредные привычки, инфекции, передаваемые половым путем, отрицает.

Менархе с 12 лет. Менструации регулярные, умеренно болезненные, необильные. Последняя нормальная менструация 18.02.2021. Беременность 2-я, роды 1-е в 2020 г. – девочка, вес 3500 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, нормостеническое телосложение, ИМТ – 26,6, кожные покровы обычной окраски, частота сердечных сокращений 82 в минуту, артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Молочные железы мягкие, безболезненные при пальпации. Живот увеличен соответственно сроку гестации, мягкий, безболезненный во всех отделах. Физиологические отправления не нарушены.

Гинекологический статус: наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу. Осмотр в зеркалах: стенки влагалища обычной окраски, ШМ цилиндрической формы, наружный зев – щелевидный, с циркулярной эктопией. Пальцевое исследование ШМ не проводилось. Выделения слизистые, обильные.

Выставлен диагноз: беременность 17 нед. ИЦН. Пациентка госпитализирована в Центр планирования семьи и репродукции для коррекции ИЦН.

В условиях стационара пациентке проведено дополнительное клиничко-лабораторное обследование, по результатам которого выявлено наличие микробной обсемененности влагалища *Enterococcus faecalis* 10×5 КОЕ/г, *Escherichia coli* 10×3 КОЕ/г. Результаты микроскопии мазка на флору соответствуют норме – единичные лейкоциты в поле зрения, эпителий в скудном количестве, микрофлора смешанная с преобладанием палочковой. Результаты клинического и биохимического анализа крови, общего анализа мочи в пределах референсных значений.

Назначена терапия: 25% раствор сульфата магния 1000 мг внутривенно, капельно 1 раз в день – 4 дня, микронизированный прогестерон интравагинально в суточной дозировке 200 мг, санация влагалища с использованием суппозитория с повидоном йода 200 мг, однократно, на ночь, 7 дней. Самостоятельно начала прием ампициллина в форме тригидрата перорально в суточной дозировке 1000 мг, курс лечения 7 дней.

На фоне проводимой терапии в условиях стационара проведено УЗИ: в полости матки один плод в неустойчивом положении, сердцебиение «+», ритм правильный. Плацента по передней стенке, нижний край выше внутреннего зева на 50 мм. Толщина 17 мм. Степень зрелости 0. ШМ длиной 19 мм. Внутренний зев расширен до 4 мм. Цервикальный канал сомкнут. Заключение: беременность 17–18 нед. ИЦН.

Учитывая отрицательную динамику на фоне проводимого лечения, результаты микробиологического исследования отделяемого влагалища, отсутствие отягощенного анамнеза, коррекция ИЦН проведена путем установки разгружающего акушерского pessaria на фоне проводимой терапии. Pessary марки Dr. Arabin самостоятельно приобретен беременной, установлен в условиях стационара, без технических сложностей. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. После выписки продолжалось интравагинальное введение микронизированного прогестерона, с целью санации влагалища использовались суппозитории с хлоргексидином 2 раза в неделю.

В 20 нед беременности пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2 в легкой форме, терапия проводилась на дому: интерферон 2-б спрей – интраназально, при подъеме температуры – парацетамол 500 мг, внутрь.

Второе скрининговое УЗИ плода проведено в 22 нед гестации: в полости матки один плод в головном предлежании, сердцебиение «+», ритм правильный. Пороки развития плода на момент исследования не выявлены. Плацента по передней стенке, локализация без особенностей. Толщина 25 мм. Степень зрелости 0. ШМ длиной 23 мм. Внутренний зев закрыт. В области ШМ акустическая тень – акушерский pessary. Цервикальный канал сомкнут. Заключение: беременность 22–23 нед. Коррекция ИЦН акушерским pessarium.

На момент написания данной статьи срок гестации составлял 33–34 нед, результаты клиничко-лаборатор-

ных обследований, проведенных амбулаторно, варьировали в пределах нормативных значений. Согласно плану дальнейшего ведения, беременной рекомендованы отмена препаратов микронизированного прогестерона после 34 нед, кардиотокографическое мониторирование состояния плода, УЗИ плода с оценкой маточно-плацентарного кровотока в 34 нед.

Заключение

Таким образом, ИЦН является значимым фактором риска поздних репродуктивных и перинатальных по-

терь. В настоящее время накоплен большой опыт ведения беременности, отягощенной ИЦН, способствующий как профилактике ПР, так и пролонгированию беременности до достижения плодов сроков жизнеспособности. Тактика коррекции ИЦН должна подбираться индивидуально с учетом показаний и противопоказаний, основываться на тщательном сборе анамнеза с формированием групп высокого риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"». [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 20.10.2020 № 1130n "Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoi pomoshchi po profilu "akusherstvo i ginekologiya" (in Russian)].
2. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 28 декабря 2018 г. N 15-4/10/2-7991 О клинических рекомендациях (протоколе лечения) «Истмико-цервикальная недостаточность». [Pis'mo Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 28 dekabrya 2018 g. N 15-4/10/2-7991 O klinicheskikh rekomendatsiyakh (protokole lecheniya) "Istniko-tservikal'naya nedostatochnost'" (in Russian)].
3. Saccone G, Rust O, Althuisius S et al. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94 (4): 352–8. DOI: 10.1111/aogs.12600
4. Li C, Shen J, Hua K. Cerclage for women with twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220 (6): 543–57. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.11.1105
5. Brown R, Gagnon R, Delisle M-F et al. Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage. *J Obstet Gynaecol Canada* 2013; 35 (12): 1115–27. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30764-7
6. Thangatorai R, Lim FC, Nalliah S. Cervical pessary in the prevention of preterm births in multiple pregnancies with a short cervix: PRISMA compliant systematic review and meta-analysis. *J Matern Neonatal Med* 2018; 31 (12): 1638–45. DOI: 10.1080/14767058.2017.1319930
7. Fox NS, Gupta S, Lam-Rachlin J et al. Cervical Pessary and Vaginal Progesterone in Twin Pregnancies With a Short Cervix. *Obstet Gynecol* 2016; 127 (4): 625–30. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001300
8. Беспалова О.Н., Саргсян Г.С. Акушерские пессарии в клинической практике. *Журнал акушерства и женских болезней* 2015; 64 (2): 97–107. [Bespalova ON, Sargsyan GS. Pessaries in clinical practice. *J Obstet women's Dis* 2015; 64 (2): 97–107 (in Russian)]. DOI: 10.17816/JOWD64297-107
9. Saccone G, Rust O, Althuisius S et al. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94 (4): 352–8. DOI: 10.1111/aogs.12600
10. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214 (1): 3.e1–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.051
11. Rush RW, Isaacs S, McPherson K et al. A randomized controlled trial of cervical cerclage in women at high risk of spontaneous preterm delivery. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 1984; 91 (8): 724–30. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1984.tb04840.x
12. Madar H, Mattuizzi A, Sentilhes L. Cervical pessary combined with vaginal progesterone for the prevention of spontaneous preterm birth: is the evidence sufficient? *J Perinat Med* 2018; 46 (6): 691. DOI: 10.1515/jpm-2017-0300

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Агаева Зоя Абуевна – д-р мед. наук, старший преподаватель отдела ультразвуковых и функциональных методов исследований, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». E-mail: zoya466@mail.ru

Zoya A. Agaeva – D. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: zoya466@mail.ru

Агаева Мадина Ильясовна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, АО Группа компаний «Медси». E-mail: madlen1690@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5138-8357

Madina I. Agaeva – Cand. Sci. (Med.), Medsi Group of Companies JSC. E-mail: madlen1690@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5138-8357

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.10.2021

Особенности стоматологического обслуживания беременных

И.К. Луцкая

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь
lutskaja@mail.ru

Аннотация

В работе проведена оценка стоматологического статуса женщин при беременности и разработаны рекомендации по срокам диспансерного наблюдения. Проведен стоматологический осмотр 270 беременных в возрасте от 19 до 32 лет, которые были распределены по группам в зависимости от состояния здоровья, протекания беременности, срока гестации и целей исследования. Установлена высокая распространенность и интенсивность поражения зубов и тканей пародонта у беременных. Наиболее низкая кариесрезистентность приходилась на 8–10 и 32–34-ю недели беременности. В эти периоды рекомендовано посещение врача-стоматолога для осмотра, диагностики, мотивации, обучения методам ухода за полостью рта, разработки плана профилактики и лечения. В эти периоды следует использовать по согласованию с акушером-гинекологом метаболическую терапию (витамин E) по показаниям. Указанные меры позволяют получить редукцию прироста кариеса на 52–60%. Сочетанное воздействие противовоспалительных препаратов и правильной индивидуальной гигиены полости рта позволяет снизить интенсивность воспаления в пародонте. Плановые лечебные процедуры нужно проводить не ранее 14-й недели беременности и до 32-й недели с учетом критических периодов.

Ключевые слова: стоматологический статус беременных, диспансеризация беременных у стоматолога.

Для цитирования: Луцкая И.К. Особенности стоматологического обслуживания беременных. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 3: 17–21. DOI: 10.47407/kragr2021.1.3.000019

Features of dental care for pregnant women

Irina K. Lutskaya

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus
lutskaja@mail.ru

Abstract

In accordance with the purpose of the study, the assessment of the dental status of women during pregnancy was carried out and recommendations on the timing of dispensary follow-up were developed. A dental examination was performed on 270 pregnant women aged 19 to 32 years, who were divided into groups depending on the state of health, the course of pregnancy, the gestation period and the goals of the study. A high prevalence and intensity of damage to the teeth and periodontal tissues in pregnant women has been established. The lowest caries resistance occurred at 8–10 and 32–34 weeks of pregnancy. During these periods, it is recommended to visit a dentist for examination, diagnosis, motivation, training in oral care methods, development of a prevention and treatment plan. During these periods, metabolic therapy (vitamin E) should be used in consultation with an obstetrician-gynecologist according to indications. These measures make it possible to obtain a reduction in the growth of caries by 52–60%. The combined effect of anti-inflammatory drugs and proper individual oral hygiene can reduce the intensity of inflammation in the periodontal. Planned medical procedures should be carried out no earlier than 14 weeks of pregnancy and up to 32 weeks, taking into account critical periods.

Key words: dental status of pregnant women, medical examination of pregnant women at the dentist.

For citation: Lutskaya I.K. Features of dental care for pregnant women. Clinical analysis in obstetrics, gynecology and reproductology. 2021; 3: 17–21. DOI: 10.47407/kragr2021.1.3.000019

Беременные пациентки на стоматологическом приеме представляют особую группу риска, что связано с определенными физиологическими изменениями в организме женщины. В соответствии с этим изучаются сроки и факторы повышенного риска возникновения и прогрессирования заболеваний пародонта и кариеса зубов у беременных [1]. Наибольшая выраженность воспалительных явлений в тканях пародонта встречается во II триместре беременности, а критическое нарастание кариесогенной ситуации в ротовой полости – в III триместре. Это определяет оптимальные сроки стоматологических осмотров в течение беременности и послеродового периода и позволяет проводить санацию полости рта женщины без угрозы для нее и ребенка [2].

По данным ряда авторов, при физиологическом течении беременности распространенность кариеса зубов составляет более 90%, гингивиты наблюдаются при нормальном течении уже на 2–3-ем месяце беременности в 81–98% случаев [3].

Состояние здоровья беременной оказывает влияние на процессы минерализации эмали и дентина, поэтому превентивные мероприятия у женщины являются антенатальной профилактикой кариеса зубов будущего ребенка.

Профилактика основных стоматологических заболеваний и санация полости рта беременных женщин имеет большое значение и предусматривает улучшение качественного состава микрофлоры полости рта, которое достигается комплексом лечебных и профилактических мероприятий.

Факторы, способствующие развитию кариеса и болезней пародонта:

- Гормональные изменения в организме женщины, стресс и эмоциональное напряжение приводят к нарушению состава слюны, в результате чего снижаются ее защитные свойства [4, 5].
- Плохая гигиена полости рта, рвотные массы при токсикозе способствуют деминерализации зуба.
- Несбалансированное питание приводит к недостатку микроэлементов, значительному снижению кальция и фтора в организме беременной женщины [6].
- Увлечение сладкими, кислыми или мучными продуктами, частые перекусы нарушают кислотно-щелочной баланс.
- Редкие посещения стоматолога, наличие кариеса, его осложнений и заболеваний пародонта до наступления беременности, вредные привычки также являются факторами риска.

Целью исследования было оценить стоматологический статус женщин при беременности и разработать рекомендации по срокам диспансерного наблюдения для проведения основных профилактических и лечебных мероприятий.

Материалы и методы

Нами осмотрены 270 беременных в возрасте от 19 до 32 лет (в среднем $24,1 \pm 1,3$ года), которые были распределены по группам в зависимости от состояния здоровья, протекания беременности, срока гестации и целей исследования. Группа контроля была сформирована из 90 практически здоровых небеременных нерожавших женщин этого же возраста.

Кариес беременных

Результаты собственных исследований выявили существенный прирост кариеса у беременных (в среднем 1,4 зуба).

Прирост интенсивности кариеса снижался в 2 раза у беременных, принимающих витамин Е по показаниям.

Основным отличием кариеса, возникающего во время беременности, является его быстрое развитие. Стадия «мелового пятна» без клинических симптомов протекает очень быстро, часто остается незамеченной (рис. 1). Поэтому беременные обращаются к стоматологу, когда поражение охватывает значительные участки зуба.

При осложнениях кариеса (пульпит и периодонтит) токсины из очага воспаления всасываются в кровь. Последствия этого процесса весьма неблагоприятны как для женщины, так и для развития плода. Кроме того, зубная боль является травмирующим фактором, приводящим к усиленному выбросу гормонов стресса, что также является неблагоприятным моментом.

Заболевания пародонта

Гингивит при беременности наблюдается практически у большинства женщин и возникает преимуще-

Рис. 1. Множественный кариес эмали сочетается с гингивитом.
Fig. 1. Rampant enamel caries and gingivitis.



Рис. 2. Зубные отложения на зубах.
Fig. 2. Tartar buildup on the teeth.



Рис. 3. Зубной налет, гиперемия и отек десны.
Fig. 3. Dental plaque, hyperemia and edema of the gingiva.



ственно в области тех зубов, на которых имеются зубные отложения (зубной налет, зубной камень); рис. 2, 3. Собственными исследованиями установлено, что даже после контролируемого обучения чистки зубов хорошую гигиену полости рта имели 19,4%, удовлетворительную – 25,8%, неудовлетворительную и плохую –

Рис. 4. Спонтанная кровоточивость десны.
Fig. 4. Spontaneous gingival haemorrhage.



29,0 и 25,8% пациенток соответственно. В 98% случаев выявлялись другие местные причины, сопровождающие воспалительный процесс.

В качестве общих факторов, способствующих развитию гингивита, рассматривается гиповитаминоз, нарушение обменных процессов и токсикоз, вызванные течением беременности. Гингивит может развиваться уже на первом или втором месяце беременности и прогрессировать вплоть до родов. При этом во II и III триместрах воспаление может приобрести хроническое течение.

Гингивит беременных чаще всего поражает десну в области передних зубов и проявляется отеком, нарушением контура десны, покраснением и склонностью к кровоточивости (рис. 4). Реже наблюдается появление ложных десневых карманов. Заболевание связано с высокой концентрацией эстрогенов, прогестерона, простагландинов, которые нарушают кровоснабжение десны, иммунитет в полости рта и, как правило, изменяют состав микрофлоры зубодесневой борозды. При токсикозах 2-й половины беременности поражение тканей пародонта достигает 100% случаев, значительно чаще выявляются тяжелые формы гингивита. Выделяют две формы гипертрофического гингивита: фиброзную и отечную.

Хирургическое удаление разрастания десны во время беременности противопоказано, так как вскоре наступает рецидив.

Отсутствие лечения повышает вероятность перехода гингивита в более тяжелое заболевание – пародонтит. Иногда при беременности наблюдается подвижность зубов, возникающая вследствие воспалительных изменений десны и нарушений костных структур в пародонте. Подвижность зубов уменьшается после родов.

Стоматологическая профилактика у беременных включает следующие мероприятия.

1. Предварительная санация полости рта. Это не представляет сложности, если беременность была запланирована.

2. Гигиена полости рта. Несмотря на предрасположенность беременных к гингивиту, тщательная гигиена значительно снижает риск развития воспаления и образования твердых зубных отложений. Следует чистить зубы после каждого приема пищи, а также использовать зубную нить для обработки межзубных промежутков.

3. Профилактика эрозий зубов. Следует проводить профилактику, если есть симптомы токсикоза. Рвотные массы имеют кислую pH, что разрушает эмаль. После рвоты рекомендуется тщательно прополоскать рот минеральной водой со щелочным pH. Очищать зубы при помощи зубной пасты и щетки нужно спустя 30 мин после щелочных полосканий.

4. Правильное питание. Беременная женщина должна соблюдать принципы правильного питания. Не употреблять продукты, содержащие большое количество рафинированного сахара и сладкие напитки, а также не делать частые перекусы.

Увеличение потребности плода в кальции, в том числе для минерализации зубов, компенсируется организмом матери за счет увеличения его всасывания и уменьшения его выведения из организма. Поэтому, беременная женщина должна получать не менее 1000–1500 мг кальция.

Для усвоения кальция необходимо наличие витамина D, который в организм человека поступает с такими продуктами питания, как растительное масло, желток куриного яйца, печень, атлантические сельди, треска, палтус, скумбрия, угорь, морской окунь.

Витамины группы A, B, E и C требуются для всего организма. Обычно бывает достаточно препаратов, назначенных пациентке акушером-гинекологом. По показаниям врач-стоматолог может рекомендовать необходимые витамины для локального применения.

Для нормальной работы тканей, окружающих зуб, и самих зубов требуется магний (содержится в крупах, сырах), цинк (морская рыба, яйца, фрукты, овощи), марганец (овес, пшеница, соя, свекла, салат, лук, абрикосы, малина), медь (плавленный сыр, килька, горох, гречневая каша, свекла, лимоны), а также фториды. Значимое количество последних содержится в чае средней «крепости» и морепродуктах.

Регулярный уход за полостью рта особенно важен при беременности. Врач-стоматолог должен обучить женщину стандартному методу чистки зубов или, если это необходимо, специальному методу Басса, который применяется для профилактики гингивита беременных.

Одной из самых распространенных ошибок является отказ от чистки зубов по причине кровоточивости десен, что ухудшает состояние полости рта и приводит к усугублению воспалительного процесса.

Учитывая комплекс возможных имеющихся проблем в полости рта беременных женщин (риск возникновения кариеса, заболеваний десен, возникновение повышенной чувствительности зубов) при выборе средств следует отдавать предпочтение зубным пастам многофункционального действия.

Противомикробное, противовоспалительное свойство зубных паст, рекомендуемых для беременных, обеспечивают такие активные ингредиенты как хлоргексидин и компоненты лекарственных трав. Противотечное действие оказывают солевые зубные пасты.

При наличии кровоточивости десен рекомендуют использовать зубные пасты, содержащие экстракты лечебных растений – ромашки, мяты, шалфея.

Необходимо обратить внимание на выбор зубной щетки. Она должна быть средней жесткости, с искусственной щетиной. При беременности, без особых на то показаний, нельзя менять зубные щетки на жесткие, это может стать причиной травмы десен.

Лечебные процедуры у беременных

Ввиду физиологических особенностей данного периода у женщин, перед врачом-стоматологом стоит очень важная задача – максимально комфортно и безопасно провести лечение в оптимальном объеме, сведя к минимуму вероятность возникновения рисков для здоровья матери и будущего ребенка.

Выделяют два критических периода, когда не рекомендуется осуществлять плановые стоматологические вмешательства вследствие резкого повышения рефлекторной возбудимости матки: в начале (12–14-я недели) и в конце беременности (последняя неделя до ожидаемых родов).

Наиболее благоприятным временем для проведения лечения является II триместр беременности, а именно с 15 по 22-ю неделю. В этом периоде осуществляют необходимые стоматологические терапевтические и хирургические вмешательства с применением психоэмоциональной коррекции и адекватным обезболиванием.

Факторы стоматологического вмешательства, неблагоприятные для беременной пациентки:

- психоэмоциональный стресс, обусловленный самим визитом к стоматологу, ожиданием боли или ее наличием;
- горизонтальное положение в стоматологическом кресле, особенно на более поздних стадиях беременности; длительность проводимой стоматологической процедуры;
- использование медикаментозных средств в процессе стоматологического лечения (местные анестетики, транквилизаторы, нестероидные противовоспалительные препараты, системное использование антибактериальных средств и др.).

Наиболее неблагоприятный период для стоматологического лечения – это срок с момента оплодотворения и до имплантации оплодотворенной яйцеклетки (примерно 17-е сутки). Этот период характеризуется значительной чувствительностью зародыша к лекарственным препаратам, токсинам, стрессам. При лечении высока вероятность спонтанного аборта.

На 18-е сутки начинается закладка органов и тканей в зародыше. Клинические особенности этого периода (тошнота, рвота, повышенное слюноотделение, изжога,

повышенный рвотный рефлекс, частые обмороки) затрудняют выполнение манипуляций.

Поэтому лечение заболеваний, которые не сопровождаются острыми симптомами воспаления, проводится в безопасные сроки беременности. Исключения могут быть сделаны только для неотложных вмешательств, на фоне острых болей или гнойного воспаления.

II триместр беременности называют «плодным», так как в это время плод усиленно растет. Риск нежелательного влияния лечения зубов на плод в этом триместре уменьшается, однако необходимо учитывать токсические эффекты лекарственных средств, применяемых в стоматологии (анестезия, антибактериальные и другие препараты).

Врач-стоматолог в этот период проводит профилактику, профессиональную гигиену, а также лечение именно тех зубов, которые имеют высокий риск обострения в III триместре. Если подобного риска нет, то рекомендуется перенести лечение на послеродовой период. Решение об этом должен принимать стоматолог. Если кариозное поражение выявлено на ранних сроках, то его лечение можно отложить до момента рождения малыша либо выполнять малоинвазивные методы, не требующие обширных вмешательств.

В поздние сроки III триместра беременности в полости рта рекомендуется проводить только неотложные вмешательства, поскольку повышенная чувствительность матки к внешним воздействиям может привести к преждевременным родам. Кроме того, беременная испытывает нарастающую усталость, тревогу, что также может осложнить проведение лечебных мероприятий. При этом положение беременной в стоматологическом кресле должно быть «немного на левом боку» под углом 15°, что снизит давление плода на аорту и нижнюю полую вену.

Особенности лечения осложненного кариеса. Определяющим в проведении безопасного и эффективного стоматологического лечения является выбор способа и средства для проведения обезбоживания.

Выбирая анестетик, стоматолог учитывает:

- объем и характер стоматологического вмешательства, которому соответствует препарат с необходимой глубиной и длительностью анестезии;
- наличие у пациентки осложнений беременности, сопутствующей патологии, страха перед лечением, обуславливает назначение дополнительных обследований.

Лечение осложненных форм кариеса (пульпита и периодонтита) планируют в несколько посещений. Пломбирование корневых каналов проводится под контролем визиографа. При наличии противопоказаний к проведению визиографии со стороны акушерско-гинекологической патологии осуществляется отсроченное пломбирование, которое завершается после родов. При наличии осложненных форм, не подлежащих терапевтическому лечению, выполняется удаление с использованием адекватного обезбоживания.

Оказание помощи беременным по неотложным стоматологическим состояниям («острой боли») производится на любом сроке с учетом соматического статуса.

Рентгенологическое обследование. До 20-й недели беременности рентгеновские снимки выполняются лишь в экстренных ситуациях. В качестве альтернативы можно использовать радиовизиографию, которая характеризуется минимальной радиационной нагрузкой.

Отсутствие рентгеновского снимка в случаях острого воспаления может нанести большой вред здоровью, чем доза облучения (!).

Удаление зубов во время беременности проводится под местной анестезией. Важно дать правильные рекомендации по уходу за лункой удаленного зуба (не полоскать, не греть), чтобы избежать осложнений.

Удаление зубов мудрости представляет определенные трудности и требует дополнительных манипуляций, назначения антибиотиков, противовоспалительных и антигистаминных препаратов. Поэтому данную операцию следует отложить.

Проведение ортопедического лечения во время беременности не противопоказано, но по возможности рекомендуем перенести на послеродовой период.

Особенности лечения гингивита у беременных женщин. Важнейшее значение имеет тщательный уход за зубами – индивидуальная гигиена полости рта.

В комплекс местных консервативных мероприятий входит применение противовоспалительных препаратов и средств для снижения степени проницаемости со-

судов. Врачом-гинекологом дополнительно рекомендуется комплекс витаминов, антиоксидантов.

Физиотерапия назначается во II триместре беременности строго по показаниям.

С целью уменьшения воспалительного процесса дома рекомендуют использовать для полосканий настои лекарственных трав 2 раза в день после чистки зубов. К растениям с противовоспалительным эффектом относятся: ромашка, календула, шалфей, кора дуба, эвкалипт круглый.

Особенности применения лекарственных препаратов при стоматологических вмешательствах предусматривают минимизацию риска возникновения осложнений. В тех случаях, когда адекватное стоматологическое лечение требует назначения антибактериальных, противовоспалительных, противогрибковых, антигистаминных и других препаратов, последние должны применяться по согласованию с акушером-гинекологом.

Заключение

Наблюдение женщины в течение всего периода беременности позволяет врачу-стоматологу проводить комплекс психологических, профилактических и лечебных мероприятий для сохранения здоровья зубов и тканей пародонта. Визиты беременной женщины к врачу-стоматологу являются положительным моментом для формирования мотивации будущей мамы к профилактике стоматологических заболеваний у ребенка.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Алиева З.Б., Бахмудова Б.Р., Бахмудов М.Б. Эффективность внедрения региональной программы профилактики кариеса у беременных во фтордефицитном регионе. *Клиническая стоматология.* 2016; 4: 77–9. [Alieva Z.B., Bakhmudova B.R., Bakhmudov M.B. Effektivnost' vnedreniia regional'noi programmy profilaktiki kariessa u beremennykh vo ftordefitsitnom regione. *Klinicheskaiia stomatologiiia.* 2016; 4: 77–9 (in Russian).]
- Гринин В.М., Еркян И.М., Иванов С.Ю. Распространенность и факторы риска развития основных стоматологических заболеваний у беременных. *Стоматология.* 2018; 4: 19–22. [Grinin V.M., Erkanian I.M., Ivanov S.Iu. Rasprostranennost' i faktory riska razvitiia osnovnykh stomatologicheskikh zabollevanii u beremennykh. *Stomatologiiia.* 2018; 4: 19–22 (in Russian).]
- Луцкая И.К., Демьяненко Е.А., Буза Т.П. Эффективность противовоспалительного лечения гингивита у беременных. *Современная стоматология.* 2003; 2: 43–6. [Lutskaiia I.K., Demianenko E.A., Buza T.P. Effektivnost' protivovospalitel'nogo lecheniia gingivita u beremennykh. *Sovremennaiia stomatologiiia.* 2003; 2: 43–6 (in Russian).]
- Макеева И.М. и др. Болезни пародонта и осложненное течение беременности. *Стоматология.* 2019; 1: 70–3. [Makeeva I.M. et al. Bolezni parodonta i oslozhnennoe techenie beremennosti. *Stomatologiiia.* 2019; 1: 70–3 (in Russian).]
- Максюков С.Ю. и др. Пародонтологический статус и особенности местного цитокинового звена иммунитета у беременных женщин с хроническим генерализованным пародонтитом в динамике гестационного периода. *Российский стоматологический журнал.* 2017; 1 (21): 29–33. [Maksiukov S.Iu. et al. Parodontologicheskii status i osobennosti mestnogo tsitokinovogo zvena immuniteta u beremennykh zhenshchin s khronicheskim generalizovannym parodontitom v dinamike gestatsionnogo perioda. *Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal.* 2017; 1 (21): 29–33 (in Russian).]
- Демьяненко Е.А. Оптимизация вторичной профилактики воспалительных заболеваний периодонта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 2005. [Demianenko E.A. Optimizatsiia vtorichnoi profilaktiki vospalitel'nykh zabollevanii periodonta: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Minsk, 2005 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Луцкая Ирина Константиновна – проф., д-р мед. наук, проф. каф. терапевтической стоматологии, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (БелМАПО). E-mail: lutskaja@mail.ru

Irina K. Lutskaya – Full Prof., D. Sci. (Med.), Belarusian medical academy of postgraduate education. E-mail: lutskaja@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.10.2021

Комбинированные оральные контрацептивы при эндометриозе – миф или реальность

М.Р. Оразов, Р.Е. Орехов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия
otekan@mail.ru

Аннотация

Цель работы. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, об эффективности и безопасности использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) у пациенток, страдающих эндометриозом.

Основные положения. Эндометриоз является широко распространенным, хроническим и тяжелым заболеванием, с рецидивирующим течением. Комплексное лечение заболевания должно включать не только хирургическое лечение, но и медикаментозную терапию, которая должна быть максимально эффективна и безопасна при длительном использовании. Единственными препаратами, воздействующими на патогенетические механизмы развития эндометриоза, являются гормональные средства, которые способны обеспечить такие клинические эффекты, как купирование боли и улучшение фертильности за счет прямого/адресного циторедукционного воздействия на эндометриодные экспланты.

Заключение. Назначение КОК пациенткам, страдающим эндометриозом, в дополнение к снижению количества нежелательных беременностей при пролонгированных режимах использования ассоциировано со значительными неконтрацептивными преимуществами. Наиболее эффективным прогестинным компонентом в составе КОК является диеногест. Комбинация 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста в препарате Силуэт® представляет собой эффективный, безопасный и хорошо переносимый вариант надежной контрацепции, при этом обеспечивая ряд важных дополнительных преимуществ.

Ключевые слова: эндометриоз, хроническая тазовая боль, комбинированные оральные контрацептивы, Силуэт.

Для цитирования: Оразов М.Р., Орехов Р.Е. Комбинированные оральные контрацептивы при эндометриозе – миф или реальность. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 3: 22–27. DOI: 10.47407/kragr2021.1.3.000020

Combined oral contraceptives for endometriosis – myths or reality

Mekan R. Orazov, Roman E. Orekhov

People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia
otekan@mail.ru

Abstract

Objective. Objective of this review is the systematic analysis of the data available in the modern literature on the use of combined oral contraceptives (COCs) as a therapy for endometriosis.

Framework. Endometriosis is a chronic and severe disease that often recurs after surgery. Complex treatment of the disease should include medication, which should be maximally effective and safe with long-term use. The only medication that affects the etiopathogenesis of endometriosis are hormonal agents that can provide such clinical effects as a decrease in the size of endometrioid foci and lead to relief of pain symptoms.

Conclusion. Long-term administration of COCs to patients with endometriosis is associated with a significant decrease in the severity of pain and improving quality of LIFE. Dienogest is the most effective progestin component of COCs with a minimum of side effects. The combination of 0.03 mg ethinylestradiol and 2 mg dienogest in Siluette is an effective, safe and well-tolerated long-term treatment option for endometriosis, providing a number of important benefits.

Key words: endometriosis, chronic pelvic pain, combined oral contraceptives, Siluette.

For citation: Orazov M.R., Orekhov R.E. Combined oral contraceptives for endometriosis – myths or reality. Clinical analysis in obstetrics, gynecology and reproductology. 2021; 3: 22–27. DOI: 10.47407/kragr2021.1.3.000020

Введение

Эндометриоз – хроническое доброкачественное гормонально-зависимое заболевание, вызванное разрастанием функциональной ткани, подобной эндометрию, за пределами полости матки и зачастую приводящее к выраженной болевой симптоматике [1–3]. Заболевание до сегодняшнего дня остается широко распространенным, поражая по разным данным от 2 до 10% женщин репродуктивного возраста и до 50% женщин с бесплодием, и является «вечным вызовом» для практикующих врачей [2, 4–6]. Фенотипы боли, сопровождающие данное комплексное заболевание, широко варьируются. Боль может возникать во время менструации

(дисменорея) и полового акта (диспареуния) или может не следовать какой-либо циклической схеме и носить постоянный характер (хроническая тазовая боль) [7]. При поражении эндометриодными эксплантатами прямой кишки или мочевого пузыря может иметь место дисхезия или дизурия, принося дополнительный ущерб здоровью пациенток, страдающих эндометриозом [8].

Таким образом, большинство женщин, страдающих эндометриозом, испытывают длительную изнуряющую боль с периодически возникающими симптомами со стороны разных органов, что приводит к значительному ухудшению качества жизни и снижению работо-

способности, зачастую снижая также качество сексуальной жизни пациенток и нарушая их повседневное функционирование [9, 10].

Применяющиеся на сегодняшний день подходы к терапии эндометриоза включают три ключевых направления: лапароскопическое удаление эндометриозидных гетеротопий, использование неспецифических обезболивающих средств и гормональную терапию [2, 5, 11]. Лапароскопическая хирургия часто облегчает болезненные симптомы и улучшает качество жизни, показывая себя эффективной стратегией у 67–80% пациенток [12], но, к большому сожалению, заболевание имеет персистирующий характер, а симптомы часто возвращаются *de novo* в течение следующих 2–5 лет, достигая частоты рецидива в 50% случаев [2, 5, 13, 14]! По данным многочисленных исследований вероятность повторной госпитализации по поводу эндометриоза в течение 4 лет после операции достигает 27% [15], при этом некоторым женщинам может потребоваться три или более повторных вмешательств [16]. Каждое повторное вхождение в брюшную полость ассоциировано с увеличением заболеваемости ввиду возможных осложнений, а при эндометриозе яичников – со снижением овариального резерва, преждевременной недостаточностью яичников и бесплодием [17]. Поэтому обязательное послеоперационное медикаментозное лечение рекомендовано для продления бессимптомного периода и в то же время для максимально возможной отсрочки рецидива или его возможного исключения [18, 19]. Учитывая хронический характер заболевания, медикаментозное лечение эндометриоза должно сочетать максимальную клиническую эффективность за счет облегчения симптомов с приемлемым долгосрочным профилем безопасности [20].

Гормональная терапия эндометриоза

Следовательно, подобным пациенткам, с тяжелым и болезненным течением эндометриоза, необходима длительная патогенетическая терапия для снятия болевых симптомов и поддержания удовлетворительного качества жизни в долгосрочной перспективе [21]. Единственными препаратами, снижающими локальный синтез эстрадиола, подавляющими хроническое воспаление и иммунный ответ, т.е. влияющими на патогенез заболевания, являются гормональные средства, которые способны обеспечить такие клинические эффекты, как купирование боли за счет прямого воздействия на эндометриозидные очаги [22]. Согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава России (2020 г.), к показавшим себя эффективными и разрешенным с легитимной позиции гормональным препаратам для эмпирической медикаментозной терапии эндометриоза относятся комбинированные оральные контрацептивы (КОК), прогестины и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) [18, 23]. Несмотря на свою высокую эффективность, например, аГнРГ связаны с тяжелыми побочными эффектами, которые, в свою очередь, влияют на компла-

ентность пациенток и могут исключить долгосрочное использование. Агонисты ГнРГ вызывают эстрогендефицитное состояние и ведут к потере минеральной плотности костной ткани (МПК) [24–26]. Во многих международных протоколах через 6 мес после начала терапии аГнРГ рекомендуется дополнительное назначение КОК в рамках так называемой *add-back-терапии* (возвратная терапия, или терапия прикрытия) для профилактики потери МПК, которая может стать фактором риска переломов [24].

Так как гормональная терапия, как и хирургическое лечение, не способна полностью излечить эндометриоз, а купирование симптомов часто необходимо проводить годами для сохранения непрекращающегося гормонального воздействия, были протестированы безопасные, недорогие и хорошо переносимые препараты с известной эффективностью, а именно пероральные прогестины и КОК [27].

Препаратами 1-й линии по праву считают гестагены, из которых наиболее эффективным, в том числе в отношении тазовой боли, многими признан диенгест, например препарат Зафрилл [1].

Атрофическое действие гестагенов, применяемых в длительном непрерывном режиме, притормаживает развитие заболевания, вызывая не только значительное сокращение сосудов, питающих гетеротопии, но и рост новых нервных волокон, ноцицепторов и патологическую импульсацию, связанную с болью, т.е. действуют патогенетически.

Справедливости ради нужно начать с того, что сегодня ни один КОК в мире в списке показаний, перечисленных в официальной инструкции, не включает медикаментозное лечение эндометриоза. Это означает, что КОК не могут быть использованы исключительно по показанию «эндометриоз». С легитимной точки зрения – да, КОК рассматриваются как средство для надежной контрацепции, что также очень важно и для женщин, страдающих эндометриозом, поскольку снижение частоты нежелательной беременности играет огромную терапевтическую роль и с патогенетической точки зрения, ведь известно, что высокий паритет, кесарево сечение, хирургические вмешательства на матке в анамнезе, в том числе аборт, являются важными факторами риска развития эндометриоза [28]. Но, с другой стороны, за счет выраженных антипролиферативных эффектов гестагенового компонента, например диенгеста в терапевтической дозе 2 мг, клиницист ожидает дополнительные лечебные преимущества.

После выхода в свет результатов исследования С. Charpon и соавт., проведенного в 2011 г., использование КОК при эндометриозе прошло два непростых периода, в том числе и с реальными репрессиями в разных странах мира [29]. Итак, результатами перекрестного ретроспективного исследования, проведенного на базе одной из университетских клиник Франции, где изучали взаимосвязь между использованием КОК с тяжелыми формами эндометриоза, и включившего 976 женщин, было показано, что у 410 женщин эндо-

метриоз был верифицирован морфологически: у 47 обнаружили поверхностный перитонеальный эндометриоз, у 120 – эндометриозидные кисты яичников и у 243 – глубокие инфильтративные формы болезни. Авторами были сделаны следующие выводы: во-первых, для женщин, использовавших КОК в прошлом, была характерна более высокая распространенность эндометриоза – практически в 3 раза (отношение шансов – ОШ 2,79; 95% доверительный интервал – ДИ 1,74–5,12), а во-вторых, установлена связь между использованием КОК с целью коррекции тяжелой первичной дисменореи (ОШ 5,6; 95% ДИ 3,1–9,8) и реализацией глубоких инфильтративных форм эндометриозидной болезни (ОШ 16,2; 95% ДИ 7,8–35,3) [29]. Справедливости ради нужно отметить тот факт, что в представленном исследовании нет никакой информации, о каких конкретно КОК и каких режимах использования идет речь? Ведь вид прогестина в составе КОК также имеет принципиальное значение. И с другой стороны, подробный анализ дизайна продемонстрировал, что не сам факт использования КОК приводил к развитию эндометриоза, а изначально среди женщин, принимающих КОК для купирования болевой симптоматики в области малого таза, уже был верифицирован эндометриоз, в особенности его инфильтративные формы, и они имели явные показания к хирургическому лечению и были прооперированы [29, 30]. Вместе с тем сами авторы исследования отмечают, что полученные ими результаты **не следует ложно интерпретировать** в пользу причинно-следственной связи приема КОК в анамнезе и развития или прогрессирования эндометриоза [29]. Более того, результаты данного исследования должны быть серьезно восприняты в отношении тщательного подхода к выбору КОК для женщин с эндометриозом и дисменореей, но при этом ни в коей мере **не могут служить основанием для формирования противопоказаний для использования этой группы с целью надежной контрацепции**.

Еще в 2016 г. КОК не были представлены в качестве эмпирической терапии и профилактики в клинических рекомендациях Минздрава России по лечению и диагностике эндометриоза [31], однако множество проведенных исследований наверняка позволили включить оральные контрацептивы в обновленные рекомендации 2020 г. (ID:KP259/1): **«рекомендовано применение КОК у пациенток с эндометриозом для контрацепции в качестве эмпирической терапии и профилактики рецидивов заболевания после хирургического лечения, уровень убедительности рекомендаций – С, достоверность доказательств – 5»** [23].

Результатами исследований установлено, что длительное использование КОК после лапароскопических операций по поводу эндометриоза яичников ассоциировано со значительным сокращением частоты рецидивов [14, 18]. В большом многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (РКИ), проведенном с участием женщин с симптомати-

ческим эндометриозом, низкодозированные КОК существенно улучшили не только дисменорею, но и другие болевые симптомы, включая неменструальную боль и глубокую диспареунию [32]. Оральные контрацептивы могут быть идеальным вариантом с точки зрения безопасности, переносимости и стоимости, а исследования высокой степени доказательности уже неоднократно показали, что их можно применять в течение длительного времени [14, 18, 33]. Они вызывают атрофию эндометриозидных гетеротопий [34] и уменьшают болевую симптоматику, связанную с заболеванием [35]. Длительное назначение КОК пациенткам, страдающим эндометриозом, ассоциировалось со значительным уменьшением выраженности боли, о чем указывается в кокреновском обзоре и метаанализе 2018 г. [36]. Исследования показали достоверное снижение выраженности дисменореи у пациенток, страдающих эндометриозом и принимающих оральные контрацептивы (шкала от 0 до 3), по сравнению с плацебо (средняя разница – MD=-1,30 балла, 95% ДИ от -1,84 до -0,76; 1 РКИ, 96 женщин), более низкий балл по выраженности дисменореи согласно визуально-аналоговой шкале (MD=-23,68 балла, 95% ДИ от -28,75 до -18,62, 2 РКИ, 327 женщин) и уменьшение менструальной боли от исходного уровня (MD=2,10 балла, 95% ДИ от 1,38 до 2,82; 1 РКИ, 169 женщин) [36].

Механизм действия КОК в терапии эндометриоза

Известно, что менструальные выделения более обильны у женщин с эндометриозом, чем у женщин без этого заболевания [37]. Это может способствовать трансубальному ретроградному кровотоку с повышенной вероятностью транспорта фрагментов эндометрия в малый таз и повышенным окислительным стрессом, связанным с повышением фагоцитарной активности тазовых макрофагов по отношению к рефлюксным эритроцитам [38]. Уменьшение количества ежемесячных **менструальных** выделений за счет использования КОК может привести к значительному уменьшению также ретроградных менструаций и последующего снижения тяжести окислительного стресса органов малого таза, которые лежат в основе развития эндометриоза, воспалительного процесса, образования фиброза и усиления боли [39]. Данные РКИ показывают, что КОК приводят к снижению частоты запланированных менструальных кровотечений до 30% [40].

Эффективность КОК в лечении эндометриоза может быть объяснена не только тем, что они предотвращают ретроградное менструальное кровотечение. Они также подавляют овуляцию, и, как следствие, снижают гормональную стимуляцию гипофизарными гормонами эутопического и особенно эктопического эндометрия, вызывая децидуализацию эндометрия с последующей атрофией эктопического имплантата [13, 14]. Прогестагены, содержащиеся в КОК, как показывают исследования, также предотвращают имплантацию и рост регургитированного эндометрия, ингибируя экспрессию

матриксной металлопротеиназы и ангиогенез, что снижает выраженность воспаления и модулирует иммунный ответ [41]. Все эти механизмы были проанализированы во множестве исследований, в которых оценивалась эффективность длительного приема КОК для предотвращения возникновения эндометриозом яичников [18, 42] и рецидива болезненных симптомов [43]. P. Vercellini и соавт. показали, что пациентки, длительно принимающие КОК, имели абсолютное снижение риска рецидива на 47% по сравнению с теми, кто их никогда не принимал [14].

Важно помнить о том, что в целом женщины, страдающие эндометриозом, еще и психологически уязвимы, а вследствие свойственного данной группе пациенток психотипа они чаще страдают от стигматизации болезни [44–46]. Психологические последствия любого медицинского вмешательства должны быть тщательно взвешены, особенно у подростков и молодых пациенток. В этих случаях, используя лекарство, связанное скорее с фертильностью, и не рассматривая его как «терапевтическое» для конкретного заболевания, а применяя его так же, как это делают здоровые друзья, одноклассники или коллеги с целью контрацепции, можно уменьшить психологические последствия эндометриоза и повлиять на механизмы предотвращения центральной сенситизации боли. Однако в этом отношении еще необходимы дополнительные исследования.

Выбор прогестагена

Поскольку именно прогестаген в составе КОК определяет лечебную функцию и предотвращает рецидивы, новые прогестины постоянно тестируются, чтобы найти тот идеальный вариант, который обеспечивает желаемые результаты с минимальными побочными эффектами. Множество клинических исследований изучали диеногест, производное 19-нортестостерона, демонстрируя, что этот прогестин эффективно уменьшает эндометриозидные гетеротопии, улучшает качество жизни и, по-видимому, в терапевтической дозе 2 мг эффективен, как и аГнРГ, в отношении эндометриоза и ассоциированной с ним тазовой боли [47]. Кроме того, диеногест обладает рядом преимуществ с точки зрения безопасности и переносимости, которые включают снижение частоты гипоэстрогенных эффектов и отсутствия выраженного негативного влияния на МПК [10, 48]. Сравнительное исследование послеопе-

рационного применения КОК, содержащих диеногест, и внутриматочной системы левоноргестрела для предотвращения рецидива боли и рецидива заболевания у пациенток, страдающих эндометриозом, продемонстрировало лучшую эффективность КОК в уменьшении тазовой боли через 12 мес наблюдения [4].

В качестве препарата выбора для терапии эндометриоза КОК можно рекомендовать **сочетание 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста (например, Силует®)**. Этинилэстрадиол, входящий в состав препарата, подавляет фолликулогенез, внегонадный синтез E2 в гетеротопиях, угнетает E2a-рецепторы, активизирует рецепторы прогестерона. По данным различных исследований, для повышения эффекта прогестагена, входящего в состав оральных контрацептивов, на эндометриозидные очаги необходимо одновременное конкурентное воздействие этинилэстрадиола. Иммуногистохимический анализ показал, что рецепторы к прогестерону в гетеротопиях дополнительно экспрессируются после стимуляции этинилэстрадиолом [49].

Заключение

Эндометриоз является широко распространенным, хроническим и тяжелым заболеванием, часто рецидивирующим после хирургического лечения. Комплексное лечение заболевания должно включать медикаментозную терапию, которая должна быть максимально эффективна и безопасна при длительном применении. Единственными препаратами, воздействующими на патогенез эндометриоза, являются гормональные средства, обладающие прямым воздействием на эндометриозидные очаги, а значит, способствующие нивелированию болевой симптоматики. Длительное назначение КОК пациенткам с эндометриозом в дополнение к снижению количества нежелательных беременностей в пролонгированном режиме патогенетически оправдано. Наиболее эффективным, с минимальным количеством побочных эффектов прогестиновым компонентом КОК является диеногест. Комбинация 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста в препарате Силует® представляет собой эффективный, безопасный и хорошо переносимый вариант для надежной контрацепции, при этом обеспечивая ряд важных неконтрацептивных преимуществ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Orazov M.P., Radzinskii V.E., Mikhaleva L.M. et al. Диспареуния как визитная карточка инфилтративных форм эндометриоза. Трудный пациент. 2021; 1. [Orazov M.P., Radzinskii V.E., Mikhaleva L.M. et al. Dispareunia kak vizitnaia kartochka infiltrativnykh form endometriozia. Trudnyi patient. 2021; 1 (in Russian).]
- Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. Hum Reprod Update 2009; 15: 441–61.
- Gentilini D, Perino A, Vigano P et al. Gene expression profiling of peripheral blood mononuclear cells in endometriosis identifies genes altered in non-gynaecologic chronic inflammatory diseases. Hum Reprod 2011; 26: 3109–17.
- Morelli M, Sacchinelli A, Venturella R et al. Postoperative administration of dienogest plus estradiol valerate versus levonorgestrel-releasing intrauterine device for prevention of pain relapse and disease recurrence in endometriosis patients. J Obstet Gynaecol Res 2013; 39: 985–90.

5. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Эффективность лечения тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом. Трудный пациент. 2017; 8–92. [Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B. et al. Effektivnost' lecheniia tazovoi boli, обусловленной наружным генитальным эндометриозом. Tрудnyi patsient. 2017; 8–92 (in Russian).]
6. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S et al. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril* 2009; 92 (1): 68–74.
7. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 595–606.
8. Granese R, Candiani M, Perino A et al. Bladder endometriosis: laparoscopic treatment and followup. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140: 114–7.
9. Sinaïi N, Plumb K, Cotton L et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril* 2008; 89: 538–45.
10. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010; 25: 633–41.
11. Brown J, Crawford TJ, Allen C et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD004753.
12. Muzii L, Marana R, Angioli R et al. Histologic analysis of specimens from laparoscopic endometrioma excision performed by different surgeons: does the surgeon matter? *Fertil Steril* 2011; 95: 2116–9.
13. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P et al. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence. *Reprod Biomed Online* 2010; 21: 259–65.
14. Vercellini P, Somigliana E, Daguati R et al. Post-operative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 504.e1–5.
15. Weir E, Mustard C, Cohen M, Kung R. Endometriosis: what is the risk of hospital admission, readmission, and major surgical intervention? *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12: 486–93.
16. Cheong Y, Tay P, Luk F et al. Laparoscopic surgery for endometriosis: how often do we need to re-operate? *J Obstet Gynaecol* 2008; 28: 82–5.
17. Hachisuga T, Kawarabayashi T. Histopathological analysis of laparoscopically treated ovarian endometriotic cysts with special reference to loss of follicles. *Hum Reprod* 2002; 17: 432–5.
18. Cucinella G, Granese R, Calagna G et al. Oral contraceptives in the prevention of endometrioma recurrence: does the different progestins used make a difference? *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288: 821–7.
19. Donnez J, Pirard C, Smets M et al. Surgical management of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 329–48.
20. Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19 (10): 1109–25.
21. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2012; 98: 511–9.
22. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29: 400–12.
23. Эндометриоз, клинические рекомендации Минздрава России. Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ). М., 2020. [Endometrioz, klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov (ROAG). Moscow, 2020 (in Russian).]
24. Batzer FR. GnRH analogs: options for endometriosis-associated pain treatment. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13: 539–45.
25. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD008475.
26. Meresman GF, Bilotas MA, Lombardi E et al. Effect of GnRH analogues on apoptosis and release of interleukin-1 β and vascular endothelial growth factor in endometrial cell cultures from patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 18: 1767–71.
27. Parazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L et al. Estroprogestin vs. gonadotrophin agonists plus estroprogestin in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 11–4.
28. García-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertil Steril* 2018; 109 (3): 371–9.
29. Chapron C, Souza C, Borghese B et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 2011; 26 (8): 2028–35.
30. Somigliana E, Vercellini P, Vigano P et al. Endometriosis and estroprogestins: the chicken or the egg causality dilemma. *Fertil Steril* 2011; 95: 431e3.
31. Эндометриоз. Клинические рекомендации Минздрава России. Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ). М., 2016. [Endometrioz. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov (ROAG). Moscow, 2016 (in Russian).]
32. Harada T, Kosaka S, Elliesen J et al. Ethinylestradiol 20 mg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2017; 108: 798e805.
33. Vercellini P, Buggio L, Berlanda N et al. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril* 2016; 106: 1552e71. e2.
34. Rodgers AK, Falcone T. Treatment strategies for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 243–55.
35. Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G et al. Progestogens for endometriosis: forward to the past. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 387–96.
36. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5 (5): CD001019.
37. Vercellini P, De Giorgi O, Aimi G et al. Menstrual characteristics in women with and without endometriosis. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 264e8.
38. Donnez J, Binda MM, Donnez O, Dolmans MM. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril* 2016; 106: 1011e7.
39. Donnez J, Taylor RN, Taylor HS. Partial suppression of estradiol: a new strategy in endometriosis management? *Fertil Steril* 2017; 107: 568e70.
40. Mansour D, Westhoff C, Kher U, Korver T. Pooled analysis of two randomized, open-label studies comparing the effects of nomegestrol acetate/17 β -estradiol and drospirenone/ethinyl estradiol on bleeding patterns in healthy women. *Contraception* 2017; 95: 390e7.
41. Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca C et al. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010; 94: 464–71.
42. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R et al. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *BJOG* 1999; 106: 672–7.
43. Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas SK, Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril* 2011; 95: 492–6.
44. Facchin F, Barbara G, Saita E et al. Personality in women with endometriosis: temperament and character dimensions and pelvic pain. *Hum Reprod* 2016; 31: 1515e21.
45. Facchin F, Barbara G, Dridi D et al. Mental health in women with endometriosis: searching for predictors of psychological distress. *Hum Reprod* 2017; 32: 1855e61.
46. Facchin F, Saita E, Barbara G et al. “Free butterflies will come out of these deep wounds”: a grounded theory of how endometriosis affects women’s psychological health. *J Health Psychol* 2017. DOI: 10.1177/1359105316688952
47. Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *Int J Womens Health* 2011; 3: 175–84.
48. Petraglia F, Hornung D, Seitz C et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 167–73.
49. Bono Y, Kyo S, Kiyono T et al. Concurrent estrogen action was essential for maximal progestin effect in oral contraceptives. *Fertility and Sterility* 2014; 101: 5.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Оразов Мекан Рахимбердыевич – проф., д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Mekan R. Orazov – Full Prof., D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Орехов Роман Евгеньевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: romanorekhovv@yandex.ru

Roman E. Orekhov – Assistant, People's Friendship University of Russia. E-mail: romanorekhovv@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.10.2021

Проблемы психосоматического здоровья у женщин в период менопаузы

О.В. Котова¹, Е.С. Акарачкова¹, А.А. Беляев²

¹Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

ol_kotova@mail.ru

Аннотация

Период наступления менопаузы, физиологического для женского организма состояния, происходит у 1,5 млн женщин ежегодно, часто сопровождается неприятными симптомами, такими как вазомоторные симптомы, сухость слизистой влагалища, снижение либидо, инсомния, изменение настроения, нарушение когнитивных функций, усталость и боль в суставах. В статье приводится клинический случай депрессивного расстройства у женщины 54 лет, развившегося на фоне угасания менструального цикла. При этом в клинической картине депрессии у пациентки преобладали соматические симптомы, а терапия была не вполне эффективна, что заставляло пациентку искать помощи у разных специалистов.

Ключевые слова: менопауза, симптомы менопаузы, депрессия, инсомния, клинический случай.

Для цитирования: Котова О.В., Акарачкова Е.С., Беляев А.А. Проблемы психосоматического здоровья у женщин в период менопаузы. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 3: 28–32. DOI: 10.47407/kragr2021.1.3.000021

Psychosomatic health problems among menopausal women

Olga V. Kotova¹, Elena S. Akarachkova¹, Anton A. Belyaev²

¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

ol_kotova@mail.ru

Abstract

The onset of menopause, being a physiological condition of the female body, occurs in 1.5 million women per year, and is often associated with unpleasant symptoms, such as vasomotor symptoms, vaginal dryness, decreased libido, insomnia, mood swings, cognitive impairment, fatigue, and joint pain. The paper reports a clinical case of the depressive disorder in the 54-year-old woman, associated with missing menstrual periods. Meanwhile, in this patient, somatic symptoms prevailed among the clinical features of depression, and therapy was not fully effective, which forced the patient to seek aid from various specialists.

Key words: menopause, menopause symptoms, depression, insomnia, clinical case.

For citation: Kotova O.V., Akarachkova E.S., Belyaev A.A. Psychosomatic health problems among menopausal women. Clinical analysis in obstetrics, gynecology and reproductology. 2021; 3: 28–32. DOI: 10.47407/kragr2021.1.3.000021

Период наступления менопаузы, физиологического для женского организма состояния, происходит у 1,5 млн женщин ежегодно и часто сопровождается неприятными симптомами, такими как вазомоторные симптомы, сухость слизистой влагалища, снижение либидо, инсомния, усталость и боль в суставах [1, 2]. Женщины консультируются с врачом для обсуждения симптомов менопаузы хотя бы однократно в 86% случаев [3].

Некоторые симптомы, например приливы, сухость слизистой влагалища и нарушения сна (с ночной потливостью или без нее), имеют четкую связь с изменяющимся гормональным фоном, связанным с менопаузой. Кроме того, во время менопаузы у женщины могут развиваться депрессивное расстройство и снижение когнитивных функций, которые более тонко, непоследовательно, нелинейно связаны с гормональным фоном. Депрессия и когнитивные нарушения могут значительно снижать качество жизни пациентки и усугублять бремя болезней для старею-

щего женского организма. Женщины в постменопаузе в целом подвержены повышенному риску остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому необходимо вовремя диагностировать и лечить психические расстройства, которые могут снизить мотивацию пациентки для лечения сопутствующих заболеваний [4].

Среди обширного набора симптомов, характерных для женщин среднего возраста и имеющих убедительные доказательства связи с менопаузой, выделяют следующие:

- вазомоторные симптомы;
- сухость слизистой влагалища/диспареуния;
- проблемы со сном/инсомния;
- плохое настроение/депрессия;
- нарушение когнитивных функций.

Симптомы оцениваются на предмет их близости к менопаузе и вероятности того, что эстрогены эффективны для облегчения этих симптомов [5, 6]. Рассмотрим некоторые из этих нарушений.

Вазомоторные симптомы

Вазомоторные симптомы испытывают большинство женщин в период менопаузы – до 85%, хотя тяжесть, частота и продолжительность «приливов» различаются между женщинами [6]. Вазомоторные симптомы могут начаться до нарушений менструального цикла примерно у 55% женщин – это период перехода в менопаузу. Частота и тяжесть приливов возрастают по мере угасания менструального цикла, достигают пика в конце переходного периода к менопаузе и постепенно снижаются в течение следующих нескольких лет [7]. Согласно Мельбурнскому проекту по охране здоровья женщин (в исследовании принимали участие 438 женщин), средняя продолжительность приливов составляет около 5,2 года [8]. Меньшие по интенсивности симптомы могут присутствовать в течение более длительного периода, так, примерно 25% женщин испытывают приливы в течение 5 и более лет после менопаузы. Метаанализ 10 исследований, включавший 35 445 женщин, подтвердил 4-летнюю продолжительность приливов, при этом наиболее неприятные симптомы начинались примерно за 1 год до наступления последней менструации, после чего уменьшались [9].

Точная причина возникновения приливов неизвестна. Наиболее распространенная теория утверждает, что в системе терморегуляции происходят резкие изменения в связи с колебаниями выработки эстрогена. Раньше считалось, что приливы связаны исключительно с прекращением выработки эстрогена, однако резких изменений эстрадиола в сыворотке крови во время прилива крови не наблюдается. В некоторых случаях приливы связаны с изменчивостью уровней как эстрадиола, так и фолликулостимулирующего гормона [10]. Еще одно мнение заключается в том, что снижение уровня эстрогена может снизить уровень серотонина и, таким образом, активировать рецепторы 5-гидрокситриптамина (серотонина) (5-HT_{2A}) в гипоталамусе. Таким образом, происходит высвобождение дополнительного серотонина, который может вызвать активацию самого рецептора 5-HT_{2A}. Эта активация изменяет заданное значение температуры и приводит к возникновению приливов [11]. Но независимо от причины приливов как гормональная, так и негормональная терапия может помочь облегчить вазомоторные симптомы. Из негормональных препаратов для лечения приливов, одобренных FDA, используют пароксетин в дозе 7,5 мг/сут (применять с тамоксифеном нельзя). Остальные препараты используются в лечении приливов в средних терапевтических дозировках, но не одобрены FDA: венлафаксин, эсциталопрам, циталопрам, флуоксетин (применять с тамоксифеном нельзя), сертралин, габапентин, прегабалин [4].

Нарушения сна и инсомния

Качество сна у человека обычно ухудшается с возрастом, а менопауза у женщин в этом постепенном процессе является дополнительным фактором, нарушающим сон. Женщины обычно сообщают о большем ко-

личестве проблем со сном, когда они вступают в период менопаузы, нарушения сна регистрируются как по самоотчетам, так и по данным актиграфии (до 25 мин сна за ночь может быть потеряно, если женщина находится в предменопаузальном периоде в позднем репродуктивном возрасте) [12].

В целом женщины сообщают о проблемах со сном примерно в 2 раза чаще, чем мужчины [13]. К периоду постменопаузы уже более 50% женщин сообщают о нарушениях сна. Есть основание полагать, что женщины испытывают более серьезное негативное влияние на сон в связи со старением по сравнению с мужчинами [14].

Только гормональные изменения не могут дать полного объяснения взаимосвязи между проблемами со сном и менопаузой, это подтверждается тем, что гормоны не всегда эффективны при лечении проблем со сном в среднем и старческом возрасте [15]. А наличие хронических нарушений гигиены сна и расстройства настроения еще больше усугубляют проблемы со сном.

Клиническая картина нарушений сна может помочь врачу подобрать лечение. Женщины, которые сообщают о ночных пробуждениях в связи с ночным потоотделением, являются кандидатами на гормональную терапию. Женщины с расстройствами настроения и тревогой могут испытывать трудности с засыпанием и/или ранним пробуждением, нуждаются в психотропной терапии. Низкий социально-экономический статус, белая раса и семейное неблагополучие – социальные факторы, которые связаны с плохим качеством сна [16]. Также в период менопаузы у женщин могут встречаться апноэ во сне и синдром беспокойных ног. Врачу необходимо помнить, что последствиями плохого ночного сна могут быть дневная усталость и сонливость, что негативно сказывается на качестве жизни женщины.

Полисомнография и анкеты для определения основных проблем, связанных с нарушениями сна, – клинически полезные инструменты для оценки жалоб на сон. Так, при использовании полисомнографии обнаружено, что у 20% женщин выявляется клинически значимое апноэ/гипопноэ, а у 8% женщин – периодические движения ногами [16].

Лечение расстройств сна зависит от клинической картины. Инсомнию лечат по обычным алгоритмам, апноэ во сне – при помощи устройств постоянного положительного давления в дыхательных путях. Синдром беспокойных ног можно лечить агонистами дофамина, габапентином и опиоидами [17]. Гормональная терапия может быть рассмотрена для женщин, которым трудно поддерживать сон из-за наличия вазомоторных симптомов, но, по-видимому, она эффективна в основном у женщин в постменопаузе с менопаузой, вызванной хирургическим вмешательством [4].

Расстройства настроения

У пятой части населения США встречается эпизод депрессии в течение всей жизни, а женщины в два раза чаще подвержены этому расстройству [18]. Хотя депрессия чаще встречается у молодых людей, пик насту-

пает на 4-м десятилетии жизни, что свидетельствует о том, что перименопауза представляет собой один из периодов уязвимости для женщин по депрессивному расстройству. Было показано, что риск развития депрессии повышается у женщин, у которых ранее не было депрессии, и в 2–4 раза чаще испытывают депрессивный эпизод женщины во время перехода к менопаузе по сравнению с пременопаузой. В некоторых случаях симптомы тревоги предшествуют депрессии, что может рассматриваться в качестве фактора риска депрессивного эпизода у женщины среднего возраста [19]. Другие независимые факторы риска развития депрессивного расстройства во время менопаузы: плохой сон, стрессовые или негативные жизненные события, отсутствие работы, высокий индекс массы тела, курение, более молодой возраст и расовая принадлежность (афроамериканцы в 2 раза чаще болеют депрессивным расстройством). Кроме того, есть доказательства того, что гормональные изменения, происходящие во время менопаузы, играют определенную роль в развитии депрессии, о чем свидетельствует повышенный риск депрессии в связи с вариабельностью уровня эстрадиола, повышением уровня фолликулостимулирующего гормона, хирургической менопаузой, наличием приливов и предменструального синдрома в анамнезе. Между тем приливы не являются обязательными для развития депрессии.

Некоторые авторы предлагают теорию каскада, согласно которой приливы приводят к нарушениям сна, а затем к дневной усталости, низкому качеству жизни, и после уже – к депрессивному расстройству. Другие авторы, напротив, показывают, что депрессивные симптомы чаще предшествуют приливам [20].

При достижении женщиной периода менопаузы могут сыграть роль в развитии депрессии и средовые факторы, такие как, например, изменения состава семьи (развод, смерть мужа, отдельное проживание детей), изменения в карьере, например возврат к работе или уход на пенсию, взятие новых для себя обязательств по уходу за родителями или родственниками. В совокупности все это – хорошо изученные факторы риска развития депрессии.

Если говорить о патофизиологии нарушений настроения у женщин, то следует отметить, что эстроген влияет на регулирующие настроение пути в головном мозге. Считается, что депрессия вызвана нарушением регуляции моноаминергических путей в центральной нервной системе, а изменение уровня эстрогена может привести к изменениям в серотонинергических и норадренергических системах. В моделях на животных введение эстрогена может вызывать изменения нейротрансмиссии серотонина в миндалине, гиппокампе и гипоталамусе, т.е. в тех областях мозга, которые участвуют в регуляции аффекта. Исследования среди женщин в менопаузе, получающих лечение эстрогенами, показали изменение у них настроения, а также изменения в передаче серотонина в зависимости от гормонального статуса [21].

Лечение депрессивного эпизода может включать психотерапию, антидепрессанты или комбинацию этих методов. Лечение часто зависит от предпочтений пациента и степени тяжести депрессии. Безусловно, более тяжелый эпизод потребует сочетания психотерапии и фармакотерапии. Приступ от легкой до умеренной степени может поддаваться лечению либо психотерапией, либо только антидепрессантами. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина являются препаратами 1-й линии, используемыми при лечении депрессии. В исследовании по поводу лечения депрессии и других симптомов менопаузы эсциталопрам оказался лучше комбинации эстрогена и прогестерона: почти 75% женщин, получавших эсциталопрам, достигли ремиссии депрессии по сравнению с 25% женщин, получавших заместительную гормональную терапию [22]. Терапию антидепрессантами необходимо начинать с малых, субтерапевтических доз и титровать их медленно, так как пожилые женщины могут быть более склонны к побочным эффектам антидепрессантов, но для достижения ремиссии могут потребоваться высокие дозы антидепрессантов, особенно когда присутствует сопутствующее тревожное расстройство, поэтому необходимо корректировать дозу препарата по мере необходимости, регулярно наблюдая за пациентом.

Клинический пример

На прием обратилась женщина, 54 года, с жалобами на приступы «тряски», проблемы с дыханием, слабость, диарею, увеличение массы тела, плохой сон, плохое настроение. При этом активно жаловалась только на приступы «тряски», остальные жалобы были выяснены в ходе расспроса.

Анамнез жизни. Образование высшее. Работа стабильная, приносит удовлетворение. Дома после работы бывает с 18.00, ничем не занимается, смотрит телевизор. Не замужем, детей нет, беременностей не было. Круг общения маленький, но общения хватает. Всегда любила рисовать, но последний год постоянно откладывает. Из жизненных событий стоит отметить изменения на работе (с 2014 по 2017 г. пересадили работающих в коллективе в один большой зал, что пациентка восприняла негативно, в 2017 г. – опять пересадили департамент пациентки в отдельное помещение). Пережила смерть отца в 2009 г., родного брата в 2010 г., матери в 2011 г., после этих событий родственников не осталось, но пациентка не чувствует себя одинокой.

Из анамнеза известно, что приступы «тряски» присутствуют последние 4 года. Первый раз приступ произошел в 2017 г. осенью, когда, подвернув ногу и испытывав острую боль, пациентку в течение часа «трясло» и тошнило, после чего возникла резкая слабость, не смогла дойти до магазина, который находился в одном квартале от дома, вернулась домой. Следующий эпизод в декабре, когда по дороге домой плохо себя почувствовала, стало «трясти», навалилась резкая слабость. С декабря этого же года состояние постепенно стало ухудшаться, присоединились проблемы с дыханием: были

периоды, когда не понимала, дышит она или нет. Тогда же впервые по поводу вышеописанных состояний взяла больничный лист у невролога, который назначил УЗИ сосудов ног и шеи, патологии не обнаружили. Невролог назначил эглонил по 200 мг утром в течение 1 мес, после лечения состояние немного улучшилось. После прекращения приема эглонила через 3–4 дня приступы «тряски» возобновились, но локализовались уже только в области эпигастрия, и возобновились проблемы с дыханием («дышу вздохом»), что продолжается по сей день. Стала ощущать слабость с 2015 г. (усталость нарастала к вечеру). Плохое настроение отмечает с 2017 г. Сон нормализовался (не полностью) при применении Тералиджен, оставались пробуждения среди ночи, могла не заснуть до 1 ч, периодически длительное засыпание, до 2.00–3.00 ночи могла не уснуть, после чего сон длился до 12.00 дня, пациентка могла себе это позволить в выходные дни. Периодически отмечала ранние пробуждения (за 1–2 ч до будильника). С 2019 г. периодически наблюдается диарея, лечилась у гастроэнтеролога, проводила гастроскопию (клинически значимых изменений нет). С апреля по август лечилась у гастроэнтеролога с положительным эффектом. Гинеколог при обследовании обнаружил полипы в матке, миому матки. Нарушения регулярности менструального цикла возникли с мая 2014 г., тогда была задержка 3 мес, в период задержки возросла раздражительность, затем до 2016 г. были небольшие колебания по времени начала менструации, в 2017 г. менструации прекратились.

За последние 15 лет поправилась на 40 кг. С окончанием месячных изменилось пищевое поведение, по словам пациентки, «ощущение, что чего-то не хватало, чувствовала себя пылесосом, постоянно ела печенье, соленое, сладкое», впоследствии в ежедневном рационе появились конфеты, 1–2 штуки в день, 1 порция мороженого каждый день. В целом за год до окончания месячных прибавила в массе тела 10 кг.

Консультировалась у психиатра, который назначал Стрезам, Атаракс. Стрезам был эффективен в отношении слезливости. Атаракс снимал приступы «тряски», но «по спине тряска оставалась». Затем врачи разных

специальностей назначали Фенибут, Пантогам, Пикамилон – без эффекта. В течение 2019 г. принимала эсциталопрам, на котором общее состояние улучшилось, но «тряска» сохранялась. Принимала Новорест и Мексидол 1,5 мес без эффекта и с сохранением слабости. Последний год принимает Тералиджен в дозе 5–10 мг. На момент текущего приема принимает Пантогам, Стрезам и Тералиджен. Такая комбинация препаратов добавляет немного сил, но тремор по спине сохраняется, при этом только в положении лежа.

Диагноз. Депрессивное расстройство. Расстройство вегетативной нервной системы неуточненное. Гипервентиляционный синдром. Панические атаки. Инсомния.

Пациентке была назначена терапия флувоксамином в дозе 100 мг на ночь (титрация дозы: 1-я и 2-я недели 50 мг на ночь после еды, далее 100 мг на ночь) и кветиапином (25 мг на ночь). В результате терапии на 3-й неделе пациентка почувствовала значительное улучшение, сон налажился, появилась активность, пациентка вернулась к любимым занятиям (стала рисовать и гулять каждый день).

Заключение. Особенность клинического случая заключается в том, что психическое и физическое здоровье пациентки стало ухудшаться на фоне изменений менструального цикла, в связи с чем можно утверждать, что развившаяся депрессия связана с менопаузой. Важно отметить, что депрессия у пациентки представлена соматизацией: прежде всего беспокоят приступы «тряски», проблемы с дыханием и диарея, что связано с гипервентиляционным синдромом. Лечение, которое назначали пациентке, было не полностью эффективным, особенно в отношении сна, врачи этого не учитывали и вовремя не меняли препараты.

Таким образом, понимание факторов риска, клинических проявлений и стратегии лечения распространенных симптомов менопаузы позволяет улучшить качество жизни и состояние здоровья пожилых женщин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests

Литература / References

- Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL et al. A Prospective Population-Based Study of Menopausal Symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 96 (3): 351–8. DOI: 10.1097/00006250-200009000-00007
- Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF et al. Risk for New Onset of Depression During the Menopausal Transition. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 (4): 385. DOI: 10.1001/archpsyc.63.4.385
- Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Donnelly V. Health care-seeking for menopausal problems. *Climacteric* 2003; 6 (2): 112–7. DOI: 10.1080/cmt.6.2.112.117
- Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015; 44 (3): 497–515. DOI: 10.1016/j.ecl.2015.05.001
- Sherman S, Miller H, Nerukar L et al. NIH State-of-the-Science Conference on Management of Menopause-Related Symptoms, March 21–25, 2005. *Am J Med*. 2005; 118 (suppl. 2): 1–172.
- Reed SD, Lampe JW, Qu C et al. Practice Bulletin No. 141. *Obstet Gynecol* 2014; 123 (1): 202–16. DOI: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78
- Reed SD, Lampe JW, Qu C et al. Premenopausal vasomotor symptoms in an ethnically diverse population. *Menopause* 2014; 21 (2): 153–8. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182952228
- Col NF, Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women. *Menopause* 2009; 16 (3): 453–7. DOI: 10.1097/gme.0b013e31818d414e
- Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the Duration of Vasomotor Symptoms of Menopause: A Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* 2008; 23 (9): 1507–13. DOI: 10.1007/s11606-008-0655-4
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H et al. Symptoms Associated With Menopausal Transition and Reproductive Hormones in Midlife Women. *Obstet Gynecol* 2007; 110 (2): 230–40. DOI: 10.1097/01.AOG.0000270153.59102.40
- Kligman L, Younus J. Management of Hot Flashes in Women with Breast Cancer. *Curr Oncol* 2010; 17 (1): 81–6. DOI: 10.3747/co.v17i1.473
- Zheng H, Harlow SD, Kravitz HM et al. Actigraphy-defined measures of sleep and movement across the menstrual cycle in midlife men-

- struating women. *Menopause* 2015; 22 (1): 66–74. DOI: 10.1097/GME.000000000000249
13. Manber R, Armitage R. Sex, Steroids, and Sleep: A Review. *Sleep* 1999; 22: 540–55. DOI: 10.1093/sleep/22.5.540
 14. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan. *Sleep* 2004; 27 (7): 1255–73. DOI: 10.1093/sleep/27.7.1255
 15. Alexander JL, Neylan T, Kotz K et al. Assessment and treatment for insomnia and fatigue in the symptomatic menopausal woman with psychiatric comorbidity. *Expert Rev Neurother* 2007; 7 (supl. 1): 139–55. DOI: 10.1586/14737175.7.1s.S139
 16. Kravitz HM, Joffe H. Sleep During the Perimenopause: A SWAN Story. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 38 (3): 567–86. DOI: 10.1016/j.ogc.2011.06.002
 17. Earley CJ. Latest Guidelines and Advances for Treatment of Restless Legs Syndrome. *J Clin Psychiatry* 2014; 75 (04): e08. DOI: 10.4088/JCP.12074nr3c
 18. Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC et al. Cross-National Associations Between Gender and Mental Disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66 (7): 785. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.36
 19. Kravitz HM, Schott LL, Joffe H et al. Do anxiety symptoms predict major depressive disorder in midlife women? The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Mental Health Study (MHS). *Psychol Med* 2014; 44 (12): 2593–602. DOI: 10.1017/S0033291714000075
 20. Freeman EW, Sammel MD, Lin H. Temporal associations of hot flashes and depression in the transition to menopause. *Menopause* 2009; 16 (4): 728–34. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181967e16
 21. Amin Z, Canli T, Epperson CN. Effect of Estrogen-Serotonin Interactions on Mood and Cognition. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2005; 4 (1): 43–58. DOI: 10.1177/1534582305277152
 22. Soares CN, Arsenio H, Joffe H et al. Escitalopram versus ethinyl estradiol and norethindrone acetate for symptomatic peri- and postmenopausal women. *Menopause* 2006; 13 (5): 780–6. DOI: 10.1097/01.gme.0000240633.46300.fa

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Котова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, врач-невролог, вице-президент международного общества «Стресс под контролем» Медицинского института РУДН. E-mail: ol_kotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3908-0381

Olga V. Kotova – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: ol_kotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3908-0381

Акарачкова Елена Сергеевна – д-р мед. наук, врач-невролог, президент международного общества «Стресс под контролем» Медицинского института РУДН. ORCID: 0000-0002-7629-3773

Elena S. Akarachkova – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0002-7629-3773

Беляев Антон Андреевич – мл. науч. сотр. отд-ния неотложной сосудистой хирургии, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». ORCID: 0000-0002-7186-870X

Anton A. Belyaev – Res. Assist, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: 0000-0002-7186-870X

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.10.2021

Проблемы гиперандрогении и овариальной дисфункции у молодых женщин

Н.А. Буралкина, З.К. Батырова, З.Х. Кумыкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
n_buralkina@oparina4.ru

Аннотация

Гиперандрогения негативно влияет на овариальное функционирование, приводя к ряду событий, негативно отражающихся на репродуктивном потенциале. Применение комбинированных оральных контрацептивов у молодых женщин, страдающих гиперандрогенией и синдромом поликистозных яичников, является эффективным и безопасным методом лечения.

Ключевые слова: овариальная дисфункция, гиперандрогения, инсулинорезистентность, синдром поликистозных яичников, акне, дроспиренон, комбинированные оральные контрацептивы, лечение.

Для цитирования: Буралкина Н.А., Батырова З.К., Кумыкова З.Х. Проблемы гиперандрогении и овариальной дисфункции у молодых женщин. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 3: 33–35. DOI: 10.47407/kragr2021.1.3.000022

Issues of hyperandrogenism and ovarian dysfunction in young women

Nataliya A. Buralkina, Zalina K. Batyrova, Zaira K. Kumykova

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
n_buralkina@oparina4.ru

Abstract

Hyperandrogenism negatively affects ovarian functioning, leading to a number of events that negatively affect reproductive potential. The use of combined oral contraceptives in young women with hyperandrogenism and PCOS is safe and effective method of treatment.

Key words: ovarian dysfunction, hyperandrogenism, insulin resistance, polycystic ovary syndrome, acne, drospirenone, combined oral contraceptives, treatment.

For citation: Buralkina N.A., Batyrova Z.K., Kumykova Z.K. Issues of hyperandrogenism and ovarian dysfunction in young women. Clinical analysis in obstetrics, gynecology and reproductology. 2021; 3: 33–35. DOI: 10.47407/kragr2021.1.3.000022

Половые стероиды – важнейшие регуляторы репродуктивной функции. Известно, что оба типа половых стероидов – не только эстрогены, но и андрогены – жизненно необходимы для нормального развития и функционирования женского организма. Интересно, что исследования на мышах с нокаутом рецепторов андрогенов (AR) показали, что в яичниках фолликулогенез не достигает своего полного потенциала в отсутствие андрогенов. С другой стороны, отмечается существенное торможение в развитии фолликулов при избытке андрогенов, что может привести к синдрому поликистозных яичников (СПКЯ), гиперандрогении и ановуляторному бесплодию.

Хотя в большей части литературных источников отмечается, что СПКЯ вызывается центральными дефектами гонадотропиновой секреции, в других указано на прямое влияние андрогенов на изменение фолликулогенеза и овуляции.

AR яичников опосредуют физиологические и патологические эффекты андрогенов на женскую фертильность. Уровни экспрессии AR в яичниках связаны с их дисфункцией, а именно СПКЯ, но факторы, регулирующие их экспрессию, до сих пор остаются малоизученными.

Как избыток, так и недостаток андрогенов оказывают существенное влияние на яичниковое функционирование.

Дефицит андрогеновой активности в яичниках, особенно в клетках гранулезы, приводит к недостаточности их функции, а избыток связан с СПКЯ. При последнем фолликулы все чаще рекрутируются на преантральную и антральную стадии, но не прогрессируют до стадии граафова пузырька и овуляции, формируя типичную поликистозную картину органа. При этом повышенная пульсационная активность гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и высокая секреция лютеинизирующего гормона приводят к увеличению выработки тестостерона гипертрофированными клетками теки, усиливая гиперандрогению. Таким образом, СПКЯ в некотором роде противоположен недостаточности яичников, но оба этих заболевания встречаются как частая причина ановуляторного бесплодия.

Гиперандрогения у женщин не только характеризуется нарушением функции внутренних половых органов, но и проявляется такими симптомами, как гирсутизм, себорея. Серьезной проблемой, влияющей на качество жизни, становятся кожные проявления – угревые высыпания, расширение пор, возникающие за счет стимуляции секреторной активности сальных желез и изменения свойств кожного покрова. Следует указать, что во многих международных рекомендациях указывается на

необходимость использования антиандрогенных препаратов в комплексном лечении акне и кожных проявлений гиперандрогении, в том числе с применением комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [1].

СПКЯ – одна из наиболее распространенных эндокринопатий, связанных как с кожными проявлениями гиперандрогении, так и с репродуктивными, метаболическими нарушениями у 9–18% женщин [2]. По данным ВОЗ, СПКЯ относится ко 2-й группе нарушений овуляции и выявляется у 80% женщин с ановуляторным бесплодием. На сегодняшний день наиболее широко принятыми диагностическими критериями СПКЯ являются Роттердамские (2003 г.), указывающие на необходимость присутствия хотя бы 2 из следующих пунктов: олигоовуляция или ановуляция, клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении и поликистоз яичников [3]. Кроме того, следует исключить другие возможные причины, характеризующиеся наличием избытка андрогенов.

К проявлениям СПКЯ относятся бесплодие, ожирение, нарушение секреции гонадотропина (то есть повышенный уровень циркулирующего лютеинизирующего гормона), осложненная беременность, сердечно-сосудистые заболевания, гирсутизм, акне и психологические проблемы. Кроме того, отмечаются особенности обмена веществ: инсулинорезистентность с сопутствующей компенсаторной гиперинсулинемией [4, 5].

Подобные проявления связаны в том числе с тем, что тестостерон способствует накоплению висцерального жира и развитию инсулинорезистентности за счет ингибирования липолиза, что ведет к липогенезу [6]. Гипертрофия адипоцитов брюшной полости вызывает воспалительную реакцию, которая при СПКЯ усугубляется гиперандрогенизмом [7], заставляя мононуклеарные клетки жировой ткани секретировать провоспалительные цитокины в ответ на прием глюкозы и насыщенных жиров, замыкая порочный круг [8].

Как при ожирении в целом, так и при инсулинорезистентности и дислипидемии, типичных для метаболического синдрома, отмечается негативное влияние на фертильность, течение беременности с нарушением развития эмбриона, нарушение рецептивности эндометрия и плохие репродуктивные исходы [9].

У. Не и соавт. (2019 г.) показали, что женщины с СПКЯ и метаболическим синдромом находятся в группе риска по снижению фертильности и эффективности программ экстракорпорального оплодотворения с негативными клиническими исходами [10].

Из-за сложной патофизиологии СПКЯ разработка конкретных принципов его лечения представляет огромную проблему, что приводит к существенным различиям при ведении таких пациенток эндокринологами, гинекологами и дерматологами [11].

В настоящее время эффективный метод лечения СПКЯ – КОК. Совместное использование КОК, содержащих этинилэстрадиол (ЕЕ) с новым прогестином IV поколения, дроспиреноном (DRSP), например Димиа, обладающим свойствами, близкими к природ-

ному прогестерону, включая антиминокортикоидную и антиандрогенную активность, представляется крайне перспективным [12, 13], позволяет достичь регуляции менструального цикла, уменьшения клинических проявлений гиперандрогении [12, 14–16] и снижения риска нарушения обмена веществ [17].

Было продемонстрировано, что комбинация DRSP/ЕЕ напрямую снижает синтез тестостерона и его предшественников в яичниках [11, 12]. DRSP оказывает значимый антиадипогенный эффект, в основе которого лежит изменение транскрипционного контроля адипогенеза через антагонизм минералокортикоидных рецепторов. По данным исследований, прием КОК с дроспиреноном в течение 6–12 мес сопровождался снижением массы тела с последующей стабилизацией и отсутствием возвращения к исходным показателям [18].

Важно, что антиандрогенный эффект DRSP улучшает показатели углеводного и липидного обмена, не нарушает толерантность к углеводам и не увеличивает уровень инсулина натощак [19, 20].

Таким образом, правильный баланс активности андрогенов необходим для достижения и поддержания нормальной функции яичников на протяжении репродуктивной жизни женщины. Механизмы действия андрогенов в яичниках сложны и динамичны, требуют взаимодействия многих факторов, специфичных для клеток и фолликулов, не все из которых до сих пор идентифицированы.

Клинический пример

Больная В., 32 года, обратилась на амбулаторный прием в ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» с жалобами на избыточное оволосение, повышенную сальность волос и кожного покрова, утреннее высыпание, нарушение ритма менструального цикла с задержками до 2 мес. Установлен диагноз: СПКЯ.

Из анамнеза: менархе в 12 лет, менструации через 51–90 дней, длительность менструаций 7 дней. Менструации обильные, безболезненные. Объективно: умеренная степень тяжести гирсутизма по шкале Ферримана–Голлвея (Ferriman–Gallwey score) (рост волос на предплечьях, бедрах, в области белой линии живота). Рост пациентки – 160 см, масса тела – 83 кг, индекс массы тела – 30. Анализ крови на гормоны показал повышение сывороточного уровня общего тестостерона и андростендиона, лютеинизирующего гормона, антимюллера гормона (16,3 нг/мл; норма – 1,8–13,58 нг/мл), дегидроэпиандростендиона сульфата (7,40 мкг/мл; норма – 0,80–4,43 мкг/мл). При гинекологическом осмотре отмечен рост волос по белой линии живота и внутренней поверхности бедер. Результаты гемостазиограммы в пределах референтных значений. При ультразвуковом исследовании органов малого таза (10.02.2020): левый яичник размерами 3,3×2,3×3,1 см, объем яичника 12,3 см³; структура представлена фолликулами диаметром 0,4–0,6 см, в срезе визуализируется более 10 фолликулов; правый яичник размерами 4×2,6×2,8 см, объем яичника составил 15,2 см³; Струк-

тура представлена фолликулами диаметром 0,4–0,6 см. В срезе визуализируется более 10 фолликулов.

Рекомендовано лечение: прием КОК по схеме: 24/4 (Димиа).

Заключение

По истечении 6 циклов приема препарата пациентка жалоб не предъявляла. Отмечены улучшение состояния кожного покрова, регуляция менструального

цикла, снижение массы тела на 1–2 кг с последующей стабилизацией и улучшение психоэмоционального статуса. При оценке контрольных лабораторных и инструментальных данных зафиксированы снижение уровней андрогенов до нормативных значений, уменьшение объема яичников по данным ультразвукового исследования. Лечение продолжено.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Балан В.Е., Зайдиева Я.З., Тихомирова Е.В. Эффективное лечение кожных и метаболических проявлений гиперандрогении – комплексное улучшение качества жизни. *Медицинский совет* 2019; 7: 45–50. [Balan VE, Zaydieva YZ, Tikhomirova EV. Effective treatment of skin and metabolic manifestations of hyperandrogenism: a comprehensive improvement of quality of life. *Medical Council* 2019; 7: 45–50 (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-45-50
2. Balen AH, Morley LC, Misso M et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update* 2016; 22 (6): 687–708. DOI: 10.1093/humupd/dmw025
3. Azziz R, Carmina E, Chen Z et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16057. DOI: 10.1038/nrdp.2016.57
4. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod* 2016; 31 (11): 2619–31. DOI: 10.1093/humrep/dew243
5. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD et al; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356 (6): 551–66. DOI: 10.1056/NEJMoa063971
6. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev* 2016; 37 (5): 467–520. DOI: 10.1210/er.2015-1104
7. Rosen ED, Spiegelman BM. What We Talk About When We Talk About Fat. *Cell* 2014; 156 (1–2): 20–44. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.012
8. González F. Nutrient-Induced Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Role in the Development of Metabolic Aberration and Ovarian Dysfunction. *Semin Reprod Med* 2015; 33 (04): 276–86. DOI: 10.1055/s-0035-1554918
9. Cardozo E, Pavone ME, Hirshfeld-Cytron JE. Metabolic syndrome and oocyte quality. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22 (3): 103–9. DOI: 10.1016/j.tem.2010.12.002
10. He Y, Lu Y, Zhu Q et al. Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221 (2): 138.e1–12. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.03.011
11. Li L, Zhang R, Zeng J et al. Effectiveness and safety assessment of drospirenone/ethinyl estradiol tablet in treatment of PCOS patients: a single center, prospective, observational study. *BMC Womens Health* 2020; 20 (1): 39. DOI: 10.1186/s12905-020-00905-x
12. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62 (1): 29–38. DOI: 10.1016/S0010-7824(00)00133-5
13. Балан В.Е., Тихомирова Е.В. Контроль менструального цикла, эффективность и безопасность микродозированного монофазного комбинированного оральное контрацептива. *Акушерство и гинекология* 2017; 3: 124–9. [Balan VE, Tikhomirova EV. Menstrual cycle control, the efficacy and safety of a micro-dose monophasic combined oral contraceptive pill. *Akush Ginekol.* 2017; 3: 124–9 (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2017.3.124-9
14. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3. DOI: 10.1002/14651858.CD010813.pub2
15. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f5298. DOI: 10.1136/bmj.f5298
16. Teede HJ, Misso ML, Costello MF et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2018; 33 (9): 1602–18. DOI: 10.1093/humrep/dey256
17. Уварова Е.В. Возможности использования комбинированных оральных контрацептивов при избыточной массе тела у девушек. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2014; 4: 64–70. [Uvarova EV. Vozmozhnosti ispol'zovaniya kombinirovannykh oral'nykh kontratseptivov pri izbytochnoi masse tela u devushek. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov* 2014; 4: 64–70 (in Russian)].
18. Сметник А.А. Контрацепция с дроспиреноном: влияние на массу тела и некоторые показатели метаболизма липидов. *Медицинский совет* 2016; 221 (12): 95–7. [Smetnik AA. Contraception with drospirenone: effect on the body weight and some lipid metabolism indicators. *Medical Council* 2016; 221 (12): 95–7. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-12-95-97
19. Межевитинова Е.А., Сасунова Р.А., Иванова Е.В., Ледина А.В. Дроспиренон в эволюции гормональной контрацепции. *Гинекология* 2011; 13 (2): 16–9. [Mezhevitinova EA, Sasunova RA, Ivanova EV, Ledina AV. Drospirenon v evolyutsii gormonal'noi kontratseptsii. *Ginekologiya* 2011; 13 (2): 16–9. (in Russian)].
20. Твердикова М.А., Гависова А.А. Дроспиренон – надежная контрацепция и неконтрацептивные эффекты. *РМЖ Мать и дитя* 2012; 20 (1): 1–5. [Tverdikova MA, Gavisova AA. Drospirenon – nadezhnaya kontratseptsiya i nekontratseptivnyye efekty. *RMZh Mat' i ditya* 2012; 20 (1): 1–5 (in Russian)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Буралкина Наталья Александровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отд-ния отд. оперативной гинекологии и общей хирургии, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». E-mail: n_buralkina@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-5109-6725
Nataliya A. Buralkina – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_buralkina@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-5109-6725

Батырова Залина Кимовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста), ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова». E-mail: linadoctor@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4997-6090
Zalina K. Batyrova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: linadoctor@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4997-6090

Кумькова Заира Хасановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста), ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова». E-mail: zai-kumyкова@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7511-1432
Zaira K. Kumyкова – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: zai-kumyкова@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7511-1432

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.10.2021

Микронутриентная поддержка как составляющая компонента прегравидарной подготовки в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы)

Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, И.В. Юрасов

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия
tup50@rambler.ru

Аннотация

Актуальность. Включение как минимум за 3 мес до наступления беременности витаминно-минеральных комплексов, содержащих в качестве обязательных компонентов фолиевую кислоту, йод и антиоксиданты, значительно снижает риск рождения детей с врожденными аномалиями развития. Кроме этого, микронутриентная поддержка нормализует менструальный цикл, снижает уровень пролактина, способствует восстановлению рецептивности эндометрия.

Цель. Повысить информированность гинекологов, андрологов и других специалистов о медико-социальной значимости использования микронутриентной поддержки на этапе проведения прегравидарной подготовки перед программами вспомогательных репродуктивных технологий.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и проч.) за последние 30 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

Результаты. В обзоре представлены данные о целесообразности использования препаратов микронутриентной поддержки для снижения влияния оксидативного стресса и восстановления фертильности в супружеском паре.

Выводы. Подчеркнута значимость осведомленности врачей акушеров-гинекологов амбулаторного звена в необходимости проведения прегравидарной подготовки с использованием препаратов Синергин, Прегнатон, Дифертон для подготовки супружеских пар к процедурам вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: бесплодие, фертильность, вспомогательные репродуктивные технологии, микронутриентная поддержка, прегравидарная подготовка, рецептивность эндометрия, антиоксиданты, оксидативный стресс.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Микронутриентная поддержка как составляющая компонента прегравидарной подготовки в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 3: 36–42. DOI: 10.47407/kragr2021.1.3.000023

Micronutrient support as a component of pre-preparatory training in auxiliary reproductive technologies (literature review)

Tatyana Yu. Pestrikova, Elena A. Yurasova, Igor V. Yurasov

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia
tup50@rambler.ru

Abstract

Relevance. The inclusion, at least 3 months before pregnancy, of vitamin-mineral complexes containing folic acid, iodine and antioxidants as essential components, significantly reduces the risk of having children with congenital malformations. In addition, micronutrient support normalizes the menstrual cycle; reduces the level of prolactin, helps to restore the receptivity of the endometrium.

Aim. To raise the awareness of gynecologists, andrologists and other specialists about the medico-social importance of using micronutrient support at the stage of pregravid training before assisted reproductive technology programs.

Materials and methods. To write this review, a search was made for domestic and foreign publications in Russian and international search engines (PubMed, eLibrary, etc.) over the past 30 years. The review included articles from peer-reviewed literature.

Results. The review presents data on the advisability of using micronutrient support drugs to reduce the effects of oxidative stress and restore fertility in a married couple.

Conclusions. The importance of awareness of outpatient obstetricians-gynecologists in the need for pregravid preparation using the preparations of Synergine, Pregmaton, Differton for preparing married couples for procedures of assisted reproductive technologies is emphasized.

Key words: infertility, fertility, assisted reproductive technologies, micronutrient support, pregravid preparation, endometrial receptivity, antioxidants, oxidative stress.

For citation: Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V. Micronutrient support as a component of pre-preparatory training in auxiliary reproductive technologies (literature review). Clinical analysis in obstetrics, gynecology and reproductology. 2021; 3: 36–42. DOI: 10.47407/kragr2021.1.3.000023

По статистике, наше здоровье только на 8–10% зависит от состояния медицины и на 20% – от генетики, а на остальные 70% влияют образ жизни (50–55%) и окружающая среда (20%). Здоровый образ

жизни включает в себя несколько компонентов: физическую активность, правильное сбалансированное питание, личную гигиену, отказ от вредных привычек и проживание в экологически чистой местности. Но если

человек может изменить свой рацион, бросить курить, начать делать зарядку и ходить пешком, то изменить место проживания, уехать из городов в места с чистым воздухом и отсутствием промышленности – практически невыполнимая задача. Исследования отрицательного воздействия факторов нерационального образа жизни и воздействия окружающей среды привели к разработке теории оксидативного стресса [1].

Архиважным повреждающий эффект факторов внешней среды становится при бесплодии, поскольку окислительный стресс запускает определенный «метаболический каскад», т.е. совокупность взаимосвязанных патологических реакций, необратимо повреждающих клетку. Убедительно показано, что на фоне разворачивающегося окислительного стресса в механизмах гибели клеток при различных заболеваниях начинают играть дополнительную роль нарушения митохондрий («энергетических станций» клетки), избыточный поток ионов кальция внутрь клетки, а также недостаточность факторов роста клеток – особых пептидов с модулирующими свойствами. Все эти нарушения приводят к запуску генетически запрограммированной гибели клеток – апоптозу [2–5].

Бесплодие является одной из самых актуальных проблем современности. В течение последних 40 лет вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в частности экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), помогают успешно преодолевать бесплодие. В настоящее время частота наступления беременности после ЭКО составляет около 40% [6–8].

В центре внимания обширных исследований на протяжении более 50 лет при бесплодии остается проблема подготовки эндометрия. Подтверждена целесообразность оценки рецептивности эндометрия (РЭ) на основании определения толщины, рисунка, экзогенности эндометрия и доплерометрических параметров кровотока матки. Известно, что максимальной восприимчивостью эндометрий обладает лишь на протяжении короткого периода времени («окна имплантации»), чаще через 6–10 дней после овуляции [9–10].

На основании вышеизложенного, актуальным является вопрос проведения прегравидарной подготовки (ПП), включающий подготовку не только эндометрия перед переносом эмбрионов с целью повышения РЭ, но и снижение отрицательного влияния окислительного стресса на организмы супружеской пары.

В настоящее время многие авторы пишут о необходимости персонализированного подхода к назначению того или иного вида ПП в зависимости от имеющейся патологии [6].

ПП – комплекс профилактических мероприятий, направленных на минимизацию рисков при реализации репродуктивной функции конкретной супружеской пары. ПП необходима обоим будущим родителям, поскольку и мужчина, и женщина в равной мере обеспечивают эмбрион генетическим материалом и совместно несут ответственность за здоровье ребенка [11]. Главная задача ПП – корригировать имеющиеся нару-

шения здоровья родителей с тем, чтобы пара вступила в гестационный период в наилучшем состоянии здоровья и полной психологической готовности. Согласно бюллетеню Всемирной организации здравоохранения «Политика преемственной подготовки», прегравидарное консультирование необходимо проводить всем женщинам репродуктивного возраста на любом плановом и внеплановом визите к акушеру-гинекологу, если пациентка не использует надежную контрацепцию либо не против беременности (не будет ее прерывать) [11, 12]. Использование ПП позволяет снизить осложнения гестационного периода и родов, а также уровень материнской смертности и заболеваемости; уровень перинатальной смертности и заболеваемости, в том числе у недоношенных новорожденных [13–15].

ПП проводится в три основных этапа.

I этап проводится периконцепционная оценка репродуктивного здоровья супружеской пары, включающая медико-генетическое консультирование, для исключения вероятности развития врожденных аномалий у плода. Клиническое обследование позволяет оценить соматический статус женщины и при необходимости провести его коррекцию. Обязательной составной частью является диагностика урогенитальных инфекций и их санация.

II этап включает применение как минимум за 3 мес до наступления беременности витаминно-минеральных комплексов, содержащих в качестве обязательных компонентов фолиевую кислоту, йод и антиоксиданты, что значительно снижает риск рождения детей с врожденными аномалиями развития. Кроме того, применение витаминно-минеральных комплексов в период зачатия снижает частоту раннего токсикоза и угрозу прерывания беременности в I триместре. Назначение витаминно-минеральных комплексов относится к рутинным профилактическим рекомендациям, включая все условно здоровые пары. В числе основных назначений – коррекция распространенных в популяции дефицитных состояний по микронутриентам (витамины и микроэлементы).

На III этапе проводится ранняя диагностика беременности, своевременное выявление факторов риска, а также профилактика осложнений гестационного периода [11–15].

Конечно, особое значение ПП приобретает у женщин со сниженной фертильностью – диагностированным бесплодием различного генеза, невынашиванием беременности, наличием эндокринной патологии. Главная идея ПП: подготовить супружескую пару к рождению здорового ребенка.

На сегодняшний день есть все основания считать окислительный стресс одним из наиболее значимых механизмов повреждения тканей.

Центральным звеном окислительного (оксидативного) стресса является так называемое перекисное окисление липидов (ПОЛ). Липиды представляют собой жирные компоненты всех клеточных мембран, они обеспечивают постоянство внутренней среды

клетки, передачу клеточных сигналов, функционирование рецепторов и многие другие функции. Избыточные реакции ПОЛ в условиях патологии повреждают в первую очередь мембраны клеток и их внутриклеточных органелл (митохондрий, ядер, лизосом, эндоплазматической сети). С учетом значимости биологических мембран для жизнедеятельности любых клеточных структур становится понятным, почему окислительный стресс сопровождается катастрофическими последствиями для клетки, вплоть до ее гибели. Особенно это касается возбудимых клеток (нейронов, мышечных фибрилл скелетной мускулатуры и мышцы сердца), в осуществлении функций которых важным моментом является генерация потенциала действия – изменение заряда клеточной мембраны в ответ на определенные стимулы [16–19].

В рамках профилактики и лечения окислительного стресса предлагается использование комплексных препаратов, содержащих вещества с антиоксидантной активностью, т.е. связывающих свободные радикалы и предотвращающих реакции ПОЛ, нормализующих функции митохондрий и улучшающих энергетическое обеспечение клетки. Антиоксиданты могут помочь нивелировать негативное воздействие окружающей среды на организм как родителей, так и плода/новоорожденного [20–22].

Препарат **Синергин** – антиоксидантный комплекс для мужчин и женщин – представляет собой уникальную комбинацию 6 мощных природных антиоксидантов. За счет синергичного действия липофильных и водорастворимых антиоксидантов, входящих в его состав, удается достичь положительного эффекта на работу иммунной, эндокринной, сосудистой и половой систем [23].

Действие компонентов препарата Синергин способствует устранению негативных последствий окислительного стресса за счет комплексного воздействия входящих в его состав компонентов.

Витамин С – высокоэффективный антиоксидант. Обладает защитным действием от повреждения клеток свободными радикалами и активными формами кислорода. Прием витамина С мужчинами способствует защите сперматозоидов от повреждения во время роста и развития. Витамин С и рутин укрепляют стенки сосудов, улучшают микроциркуляцию, предупреждают появление сосудистых сеточек, отеков. При недостаточности аскорбиновой кислоты снижается иммунитет, увеличивается риск развития простудных заболеваний [20, 24, 25].

Витамин Е – липофильный антиоксидант, участвует в тканевом дыхании, улучшает функциональное состояние миокарда, предотвращает ломкость сосудов. У женщин применяется для нормализации менструального цикла, полноценного процесса плацентации и, соответственно, способствует нормальному течению беременности. У мужчин прием витамина Е улучшает качество спермы, активизирует подвижность сперматозоидов. Включение в состав комплексной терапии ви-

тамина Е достоверно повышает частоту зачатия у бесплодных пар [26, 27].

Убихинон (коэнзим Q_{10}) – уникальный липофильный антиоксидант, который требуется каждой живой клетке организма. Обычно антиоксиданты, защищая организм от свободных радикалов, необратимо окисляются. В отличие от них молекулы Q_{10} используются многократно. Кроме того, убихинон восстанавливает активность витамина Е. Также коэнзим Q_{10} способствует полноценной энергетической функции митохондрий и поэтому необходим сперматозоидам, чьи энергетические потребности особенно высоки. Коэнзим Q_{10} способствует увеличению общего количества сперматозоидов, их подвижности, уменьшению доли деформированных клеток. Убихинон входит в состав комплексной терапии при поликистозе яичников. Немаловажно, что коэнзим Q_{10} способствует замедлению процессов старения, эффективен при астеническом синдроме и синдроме хронической усталости [28, 29].

Ликопин – липофильный антиоксидант, улучшает качественные и количественные показатели спермы. Замедляет развитие доброкачественной гиперплазии простаты. У женщин прием ликопина в период подготовки к беременности снижает вероятность развития преэклампсии в дальнейшем.

Рутин – мощный природный антиоксидант, уменьшает повышенную проницаемость капилляров, укрепляет стенки сосудов. Обладает антиагрегантным действием, что способствует улучшению микроциркуляции во всех органах и тканях. Прием рутина снижает степень венозной недостаточности [28, 29].

Бета-каротин участвует в антиоксидантной защите организма и является предшественником витамина А. Бета-каротин способствует укреплению иммунитета, снижению риска инфекционных заболеваний, нивелированию повреждающего действия вредных факторов окружающей среды (электромагнитные излучения, химические загрязнения), а также повышает адаптационные возможности организма и устойчивость к стрессам. Необходим для роста и созревания клеток, нормального функционирования половых желез. У женщин бета-каротин целесообразно применять в комплексном лечении бесплодия и мастопатии. Кроме того, недостаток бета-каротина увеличивает риск прерывания беременности [30].

Экзогенные антиоксиданты, получаемые из пищи, включая витамин С, витамин Е и каротиноиды, играют важную роль в предотвращении и сокращении окислительного стресса [31, 32].

По инструкции препарат Синергин принимают по 2 капсулы (1 раз в сутки) на протяжении 1–3 мес. При необходимости курс приема повторяют [23].

Препарат Синергин способствует сохранению репродуктивного здоровья и продлевает период активной жизни [1].

Основными проблемами, которые могут помешать при наступлении беременности в программах ВРТ, являются:

- повышенный уровень пролактина; около 40% случаев ненаступления беременности связано с повышенным уровнем в женском организме гормона пролактина (гиперпролактинемией); пролактин участвует в регулировке менструального цикла;
- тонкий эндометрий, при котором оплодотворенная яйцеклетка не может прикрепиться к матке; оптимальная толщина эндометрия во время «окна имплантации» должна составлять 8–12 мм;
- низкая восприимчивость эндометрия или РЭ, повышение которой является ключом к успешной имплантации бластоцисты, увеличению частоты наступления беременности и снижению перинатальных осложнений;
- недостаток необходимых витаминов и минералов, которые влияют на процессы овуляции и зачатия, а во время стрессов, повышенных эмоциональных нагрузок расход некоторых витаминов и минералов возрастает в несколько раз [1].

Прегнотон – комплекс для подготовки к беременности женщин, испытывающих трудности с зачатием. Согласно данным ряда исследователей, витаминно-минеральный комплекс Прегнотон оказывает следующие эффекты:

- нормализует менструальный цикл;
- снижает уровень пролактина при умеренной гиперпролактинемии (при нормальном уровне пролактина не вызывает его снижения);
- улучшает состояние женской репродуктивной системы;
- улучшает результаты ЭКО, согласно данным клинического исследования [11, 33, 34].

Прегнотон включает весь спектр витаминов и минералов с доказанной эффективностью в качестве преградиарной подготовки и повышения вероятности зачатия. В его состав входят L-аргинин, фолиевая кислота, витамины С, Е, В₂, В₆, магний, селен, цинк, йод, а также растительный компонент – экстракт витекса священного.

На роли некоторых компонентов препарата Прегнотон для преградиарной подготовки необходимо остановиться отдельно. В частности, дефициту фолатов в настоящее время уделяется большое внимание. Сообщается о потенциальной роли дефицита фолатов в развитии преэклампсии, что на сегодняшний день объясняется их ролью в снижении уровня гомоцистеина в плазме крови, влиянием на стабильность клеточного генома и метилирование ДНК [35].

Фолиевая кислота (витамин В₉) – важный компонент для формирования плаценты и в целом сосудистой сети фетоплацентарного комплекса. Она необходима для роста и деления клеток, снижает риск преждевременного прерывания беременности, кровотечений. Дефицит фолиевой кислоты при беременности существенно повышает риск развития у плода врожденных пороков, в частности дефектов нервной трубки, гидроцефалии, анэнцефалии, а также гипотрофии и недоношенности [36].

Витамин Е – жирорастворимый витамин, обладает антиоксидантным действием – защищает клетки от повреждающего действия свободных радикалов. Улучшает насыщение тканей кислородом, необходим для метаболизма белков, жиров и углеводов. Недостаток витамина Е приводит к мышечной слабости, повышенной чувствительности к боли, увеличивает угрозу самопроизвольного прерывания беременности. Считается, что у плода в условиях дефицита витамина Е повышается риск гемолитической анемии и нарушений зрения [37].

Витамин С участвует в синтезе коллагена – основного соединительнотканного элемента костной ткани и стенок сосудов. Необходимый компонент углеводного обмена, метаболизма холестерина и многих других биохимических процессов и реакций. Укрепляет стенки капилляров. Оказывает противовоспалительное действие. Необходим для полноценного иммунитета. Предотвращает преждевременный разрыв плодных оболочек [37].

Витамин В₆ (пиридоксин): участвует в синтезе аминокислот и белков, являющихся основой формирования клеток плода. Требуется для нормального развития мозга и функционирования нервной системы. Уменьшает раздражительность и агрессивность беременной женщины, в первом триместре беременности снижает частоту и интенсивность раннего токсикоза [38].

Витамин В₂ (рибофлавин): участвует в формировании и развитии плаценты, необходим для образования эритроцитов, антител, регуляции процессов роста [38].

Магний: необходимый микроэлемент. Участвует в регуляции более 300 биохимических процессов организма, передаче электрических импульсов между клетками. Требуется для активации аминокислот и синтеза белка, усиливающих в период беременности. Дефицит магния в период зачатия и на раннем сроке беременности может стать причиной выкидыша, замедления роста плода, а в дальнейшем повышает риск развития эклампсии [39].

Селен: микроэлемент, входящий в состав большинства ферментов и гормонов, способствует повышению фертильности. Препятствует интоксикации организма солями тяжелых металлов. Вследствие дефицита селена может быть нарушен гормональный баланс [21, 37, 40].

Цинк: микроэлемент, необходимый для синтеза белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот. Важный компонент для формирования и нормального функционирования ДНК, деления клеток. Недостаток цинка может стать одной из причин преждевременной отслойки плаценты, увеличить вероятность врожденных пороков развития ребенка, спровоцировать осложнения в процессе родов [37].

Йод: входит в состав гормонов щитовидной железы. Недостаток йода приводит к снижению фертильности, эмоциональной заторможенности женщины, может быть причиной врожденных пороков развития плода.

Аминокислота L-аргинин: способствует расширению сосудов, улучшая кровообращение и насыщение тканей кислородом [37, 41].

Витекс священный, или Авраамово дерево (лат. *Vitex agnus-castus*), – кустарник семейства яснотковых. Экстракт витекса снижает выработку пролактина и стимулирует выработку прогестерона, устраняя дисбаланс и нормализуя их соотношение для физиологического течения менструального цикла [42].

Прием Прегнотона следует начинать за 3 мес (по одному саше 1 раз в сутки) до предполагаемого зачатия. По рекомендации врача курс приема может быть продлен до наступления беременности [35].

Введение Прегнотона в протокол ВРТ позволило повысить частоту наступления беременности в 2 раза [34].

У 70% женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) диагностируют нарушение усвоения глюкозы и чувствительность к инсулину (метаболический синдром). Метаболический синдром связан с повышенной выработкой инсулина, что нарушает нормальный гормональный баланс. В результате возникают сбои в работе репродуктивной системы, снижается вероятность наступления беременности. Поэтому при метаболическом синдроме необходима поддержка и защита женской репродуктивной системы [8, 9, 43, 44].

В связи с этим, одним из методов коррекции углеводного обмена в соответствии с международными рекомендациями является применение метформина. Однако недавно было выяснено, что комбинация инозитолов (миоинозитол – МИ и Д-хироинозитол – ДХИ) по сравнению с метформином показала значительно лучшие результаты в отношении снижения массы тела, частоты овуляции и наступления беременности [45].

Биологической активностью инозитола обладают две формы – МИ и ДХИ. В плазме крови человека они содержатся в соотношении 40:1. МИ в организме превращается в ДХИ, который требуется для нормального усвоения глюкозы и в то же время улучшает состояние тканей яичников, способствует правильному формированию фолликулов и выходу яйцеклетки наружу. Однако при нарушенном инсулиновом обмене МИ не может превратиться в ДХИ, и в яичниках возникает дефицит этого вещества, что ведет к ненаступлению овуляции и появлению кист. Прием двух форм инозита в естественном соотношении для организма эффективно устраняет их дефицит и помогает восстановить овуля-

цию, регулярный цикл и уменьшить тяжесть метаболического синдрома [46–48].

Дифертон – негормональный комплекс с инозитолом. Содержит МИ и ДХИ в естественном соотношении 40:1. Дифертон предназначен для нормализации менструального цикла у пациенток с СПКЯ. Способствует коррекции метаболического синдрома. Помогает восстановить естественный гормональный баланс. Препарат применяется по 1 таблетке 2 раза в день во время еды. Продолжительность приема – 30 дней [49].

По данным ряда исследователей, использование инозитола приводит к восстановлению менструального цикла, нормализации метаболических процессов и снижению гиперандрогении [50–53].

Таким образом, представленные в данном обзоре результаты научных исследований, как отечественных, так и зарубежных, свидетельствуют о целесообразности назначения персонализированной ПП, неотъемлемой частью которой является микронутриентная поддержка. Микронутриентную поддержку с использованием витаминно-минеральных комплексов необходимо применять всем супружеским парам с бесплодием после комплексного обследования по протоколу перед проведением ВРТ.

Применение ПП позволяет повысить частоту наступления беременности с 32,3 до 51,7% и показатель «take home baby» с 17,7 до 36,7%, что значительно улучшает эффективность ЭКО [6].

Вклад авторов

Т.Ю. Пестрикова – концепция и дизайн исследования, написание текста.

Е.А. Юрасова, И.В. Юрасов – поиск данных по вопросам прегравидарной подготовки в отечественной и зарубежной литературе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Authors' contributions

T.Yu. Pestrikova – concept and design of the study, writing the text.

E.A. Yurasova, I.V. Yurasov – search for data on pregravid preparation in domestic and foreign literature.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Financing. The work was done without sponsorship.

Литература / References

- Кузьмина Т.Е., Пашков В.М., Клиндухов И.А. Прегравидарная подготовка. Современные концепции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015; 14 (5): 3–9. [Kuzmina T.E., Pashkov V.M., Klindukhov I.A. Pregravid preparation. Modern concepts. Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. 2015; 14 (5): 3–9 (in Russian).]
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44–84.
- Serafini M. The role of antioxidants in disease prevention. *Medicine* 2006; 34: 533–5.
- McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 108: 652–9.
- Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R et al. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem* 2006; 52: 601–23
- Савельева Г.М., Конопляников А.Г., Гергерт Е.В. и др. Прегравидарная подготовка у больных с бесплодием и неэффективностью экстракорпорального оплодотворения в анамнезе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019; 19 (5): 43–51. [Savelyeva G.M., Konoplyannikov A.G., Gergert E.V. et al. Pregravid preparation in patients with infertility and a history of ineffective in vitro fertilization. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019; 19 (5): 43–51 (in Russian).]
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 99 (1): 63.

8. Мацца Д. Справочник по гинекологии. Пер. с англ. Под ред. Г.Т. Сухих, И.А. Аполлихиной. М.: Практическая медицина, 2017. [Mazza D. Handbook of gynecology. Translation from English. Ed. G.T. Sukhikh, I.A. Apolikhina. Moscow: Practical Medicine, 2017 (in Russian).]
9. Руководство по репродуктивной медицине. Под ред. Б. Карра, Р. Блекуэлла и Р. Азиза. Пер. с англ. М.: Практика, 2015. [Reproductive Medicine Guide. Edited by B. Carr, R. Blackwell and R. Aziz. Translation from English. Moscow: Practice, 2015 (in Russian).]
10. O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. *Br J Gen Pract* 2014; 64 (618): 50–1.
11. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. Авт.-разраб. В.Е. Радзинский и др. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. [Pregavid preparation: clinical protocol. Author-developed. V.E. Radzinsky et al. Moscow: Editorial office of the journal StatusPraesens, 2020 (in Russian).]
12. Бахарева И.В. Современная прегравидарная подготовка: комплексный подход. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017; 12: 889–94. [Bakhareva I.V. Modern pregavid training: an integrated approach. *RMZh. Mother and child*. 2017; 12: 889–94 (in Russian).]
13. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Современный взгляд на прегравидарную подготовку после перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021; 21 (1): 5–10. [Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V. Modern view of pregavid preparation after postponed inflammatory diseases of the pelvic organs. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021; 21 (1): 5–10 (in Russian).]
14. Cohen JM, Kramer MS, Platt RW et al. The association between maternal antioxidant levels in midpregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 7. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.07.027
15. Sulistyowati S. The role of oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4 (3): 244. DOI: 10.1016/j.preghy.2014.04.014
16. Пестрикова Т.Ю., Григорьев В.Ф. Диагностика невынашивания беременности путем определения антиоксидантной активности сыворотки крови. *Акушерство и гинекология*. 1990; 3: 34–7. [Pestrikova T.Yu., Grigoriev V.F. Diagnosis of miscarriage by determining the antioxidant activity of blood serum. *Obstetrics and gynecology*. 1990; 3: 34–7 (in Russian).]
17. Mert I, Oruc AS, Yuksel S. Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38 (4): 658–64. DOI: <http://doi:10.1111/j.1447-0756.2011.01771.x>
18. Knuppel RA, Hassan MI, McDermott JJ et al. Preterm Birth and Preterm Infants, Preterm Birth – Mother and Child, Dr. John Morrison (Ed.). *Oxidative Stress Antioxidants 2012*. ISBN: 978-953-307-828-1. <http://www.intechopen.com>
19. Morrison JC, Elliott J, Knuppel RA et al. Current issues and perspectives in prenatal nutrition. *Res Reports Neonatol* 2011; 1: 25–38.
20. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А. Витаминно-минеральные комплексы как протектор материнских и перинатальных осложнений (обзор литературы). *Гинекология*. 2019; 21 (5): 25–33. [Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A. Vitamin-mineral complexes as a protector of maternal and perinatal complications (literature review). *Gynecology*. 2019; 21 (5): 25–33 (in Russian).]
21. Eskenazi B, Kidd SA, Marks AR et al. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. *Human Reprod* 2005; 20 (4): 1006–12.
22. Алчинбаев М.К., Хусаинов Т.Э. Лечение мужского бесплодия. Монография. Алматы, 2012. [Alchinbaev M.K., Khusainov T.E. Male infertility treatment. Monograph. Almaty, 2012 (in Russian).]
23. Инструкция по применению препарата Синергин. https://zdravcity.ru/p_sinergin-kaps-komplekt-antioksidant-400mg-n60-0027990.html [Instructions for use of the drug Synergine. https://zdravcity.ru/p_sinergin-kaps-komplekt-antioksidant-400mg-n60-0027990.html (in Russian).]
24. Bailey RL, West KP Jr, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab* 2015; 66 (Suppl. 2): 22–33. DOI: 10.1159/000371618
25. Cahill LE, El-Sohemy A. Vitamin C transporter gene polymorphisms, dietary vitamin C and serum ascorbic acid. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2009; 2: 292–301.
26. Major JM, Yu K, Wheeler W et al. Genome-wide association study identifies common variants associated with circulating vitamin E levels. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 3876–83.
27. Borel P, Moussa M, Reboul E et al. Human fasting plasma concentrations of vitamin E and carotenoids, and their association with genetic variants in apo C-III, cholesteryl ester transfer protein, hepatic lipase, intestinal fatty acid binding protein and microsomal triacylglycerol transfer protein. *Br J Nutr* 2009; 101: 680–7.
28. Алчинбаев М.К., Медеубеков У.Ш., Хусаинов Т.Э., Мухамеджан И.Т. Новые подходы к лечению патоспермии. *Урология*. 2013; 2: 46–9. [Alchinbaev M.K., Medeubekov U.Sh., Khusainov T.E., Mukhamedzhan I.T. New approaches to the treatment of pathospermia. *Urology*. 2013; 2: 46–9 (in Russian).]
29. Божедомов В.А., Рохликов И.М., Третьяков А.А. и др. Актуальные вопросы оказания помощи парам с мужским фактором бездетного брака: клинические и организационно-методические аспекты. *Андрология и генитальная хирургия*. 2013; 4: 7–16. [Bozhedomov V.A., Rokhlikov I.M., Tretyakov A.A. et al. Topical issues of assistance to couples with male factors of childless marriage: clinical and organizational and methodological aspects. *Andrology and Genital Surgery*. 2013; 4: 7–16 (in Russian).]
30. Wang S, Wang F, Shi X et al. Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) Val-9Ala polymorphism and cancer risk – a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2874–81.
31. Minelli C, Gogele M. The role of antioxidant gene polymorphisms in modifying the health effects of environmental exposures causing oxidative stress: a public health perspective. *Free Radic Biol Med* 2011; 51: 925–30.
32. Thomas D. Gene-environment-wide association studies: emerging approaches. *Nat Rev Genet* 2010; 11: 259–72.
33. Манухина Е.И., Испас А.А. Опыт применения витаминно-минерального комплекса в восстановлении менструального цикла у пациенток с функциональной гиперпролактинемией. *Акушерство и гинекология*. 2020; 2: 169–73. [Manukhina E.I., Ispas A.A. Experience of using a vitamin-mineral complex in restoring the menstrual cycle in patients with functional hyperprolactinemia. *Obstetrics and gynecology*. 2020; 2: 169–73 (in Russian).]
34. Серебрянникова К.Г., Кузнецова Е.П., Ванке Е.С. и др. Прегравидарная подготовка пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2017; 3: 139–46. [Serebryannikova K.G., Kuznetsova E.P., Vanke E.S. et al. Pregavid preparation of patients with thin endometrium in programs of assisted reproductive technologies. *Obstetrics and gynecology*. 2017; 3: 139–46 (in Russian).]
35. Инструкция по применению препарата Прегнотон. https://medi.ru/instrukciya/pregnoton_13384/ [Instructions for use of the drug Pregnoton. https://medi.ru/instrukciya/pregnoton_13384/ (in Russian).]
36. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) casecontrol study. *Am J Clin Nutr* 2012; 96 (1): 80–9.
37. Ших Е.В., Ильенко Л.И. Клинико-фармакологические аспекты применения витаминно-минеральных комплексов у женщин в период беременности. М.: Медпрактика-М, 2007. [Shikh E.V., Ilyenko L.I. Clinical and pharmacological aspects of the use of vitamin-mineral complexes in women during pregnancy. Moscow: Medpraktika-M, 2007 (in Russian).]
38. Shane B. Folic acid, vitamin B12, and vitamin B6. In: Stipanuk M., ed. *Biochemical and Physiological aspects of Human Nutrition*. Philadelphia, PA6: WB Saunders Co, 2000. P. 483–518.
39. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Биологическая роль дефицита магния в нарушении гомеостаза у женщин (Обзор литературы). *Гинекология*. 2016; 18 (2): 63–6.

- [Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V. The biological role of magnesium deficiency in impaired homeostasis in women (Literature review). *Gynecology*. 2016; 18 (2): 63–6 (in Russian).]
40. Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and N-acetylcystein for improving semen parameters in infertile men. *J Urol* 2009; 181: 741–51.
 41. Громова О.А., Торшин И.Ю., Кошелева Н.Г. Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йод-дефицитных заболеваний у беременных. *ПМЖ*. 2011; 19 (2): 1–9.
[Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kosheleva N.G. Molecular synergists of iodine: new approaches to effective prevention and treatment of iodine-deficiency diseases in pregnant women. *BC*. 2011. 2011; 19 (2): 1–9 (in Russian).]
 42. Van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med* 2013; 79 (7): 562–75. DOI: 10.1055/s-0032-1327831
 43. Zhao Y, Qiao J. Ethnic differences in the phenotypic expression of polycystic ovary syndrome. *Steroids* 2013; 78: 755–60.
 44. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65 (2): 137–45.
 45. Wojciechowska A, Osowski A, Jozwik M et al. Inositols' Importance in the Improvement of the Endocrine-Metabolic Profile in PCOS. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (22): 5787. DOI: 10.3390/ijms20225787
 46. Brown LD, Cheung A, Harwood JE, Battaglia FC. Inositol and mannose utilization rates in term and late-preterm infants exceed nutritional intakes. *J Nutr* 2009; 139: 1648–52.
 47. Larner J, Brautigan DL, Thorne MO. D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Mol Med* 2010; 16 (11–12): 543–52. DOI: 10.2119/molmed.2010.00107
 48. Торшин И.Ю., Майорова Л.А., Уварова Е.В. и др. Хемореактивный анализ стереоизомеров инозитола: различные профили фармакологического действия миоинозитола и D-хироинозитола при нарушениях женской репродуктивной системы. *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии*. 2020; 5 (19). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-5.
[Torshin IY, Maiorova LA Uvarova EV et al. Inositol stereoisomers Hemoreaktomny analysis: profiles are different pharmacological action of myo-inositol and D-d-chiro-inositol in disorders of the female reproductive systems. *Questions of obstetrics, gynecology and perinatology*. 2020; 5 (19). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-5 (in Russian).]
 49. Инструкция по применению препарата Дифертон. https://zdravcity.ru/p_diferton-tab-p-o-1-43g-n60-bad-0121760.html
[Instructions for the use of Diferton. https://zdravcity.ru/p_diferton-tab-p-o-1-43g-n60-bad-0121760.html (in Russian).]
 50. Bizzarri M, Carlomagno G. Inositol: history of an effective therapy for Polycystic Ovary Syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18 (13): 1896–903. PMID: 25010620
 51. Lagana AS, Garzon S, Casarin J et al. Inositol in Polycystic Ovary Syndrome: Restoring Fertility through a Pathophysiology-Based Approach. *Trends Endocrinol Metab* 2018; 29 (11): 768–80. DOI: 10.1016/j.tem.2018.09.001. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30270194
 52. Pintaudi B, Di Vieste G, Bonomo M. The Effectiveness of Myo-Inositol and D-Chiro Inositol Treatment in Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol* 2016; 2016: 9132052. DOI: 10.1155/2016/9132052
 53. La Marca A, Grisendi V, Dondi G et al. The menstrual cycle regularization following D-chiro-inositol treatment in PCOS women: A retrospective study. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31: 52–6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф., зав. каф. акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ДВГМУ.

E-mail: typ50@rambler.ru

Tatyana Yu. Pestrikova – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ДВГМУ.

E-mail: urasovaea@yandex.ru

Elena A. Yurasova – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: urasovaea@yandex.ru

Юрасов Игорь Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: ivuivu@yandex.ru

Igor V. Yurasov – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: ivuivu@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.10.2021



Актуальные статьи в профильных зарубежных журналах

Relevant articles published in the specialized foreign journals

Роль инфекций и лейкоцитов в развитии мужского бесплодия

Henkel R, Offor U, Fisher D. The role of infections and leukocytes in male infertility. *Andrologia* 2021 Feb; 53 (1): e13743. doi: 10.1111/and.13743



Одной из проблем современного общества является снижение рождаемости. Мужчины становятся «виновниками» бесплодия примерно в половине случаев, при этом около 15% случаев мужского бесплодия могут быть связаны с инфекциями мочеполовой системы. Лейкоцитоспермия – общепризнанный индикатор наличия инфекции мужской мочеполовой системы, при этом другие микроорганизмы, такие как бактерии и вирусы, также могут вносить свой вклад в этиологию мужского бесплодия. Патопатология процессов, вызванных этими инфекционными агентами, такова, что первоначально возникающая местная воспалительная реакция способствует повышению выработки активных форм кислорода (АФК). Это приводит к повреждению тестикулярной ткани, тем самым влияя на морфологию, подвижность и жизнеспособность сперматозоидов, а также обеспечивает повышение уровня лейкоцитов в семенной жидкости вследствие инфицирования половых органов. Изменения, вызванные инфекцией и воспалением, могут привести к развитию мужского бесплодия. Есть предположение, что высокий уровень лейкоцитов в семенной жидкости и инфекционные агенты могут влиять на функцию сперматозоидов, приводя к агрегации подвижных сперматозоидов и ослаблению акросомальной реакции, а также вызывать изменения в морфологии сперматозоидов. При этом в литературе недостаточно представлены данные о роли инфекции в развитии мужского бесплодия, что говорит о необходимости дальнейшего обсуждения и изучения этой темы.

Роботизированные операции при мужском бесплодии

Darves-Bornoz A, Panken E, Brannigan RE, Halpern JA. Robotic Surgery for Male Infertility. *Urol Clin North Am* 2021 Feb; 48 (1): 127–135



Роботизированная платформа обеспечивает ряд теоретических и практиче-

ских преимуществ при лечении мужского бесплодия с применением микрохирургических технологий. Среди них – уменьшение или устранение дрожи в руках, трехмерная визуализация и снижение потребности в квалифицированной хирургической помощи. В настоящей статье рассмотрено использование роботизированной хирургии для проведения четырех основных операций, применяемых при мужском бесплодии, – операции по восстановлению фертильности после вазэктомии, варикоцелеэктомии, извлечения сперматозоидов из яичка и денервации семенного канатика. Рассмотрена историческая перспектива, приведены имеющиеся данные об исходах, которые в большинстве случаев немногочисленны. Прежде чем повсеместно внедрять роботизированные технологии, необходимо провести дальнейшие клинические исследования, чтобы сравнить исходы и издержки при применении роботизированных технологий с таковыми при применении иных, проверенных методов хирургического лечения.

Исследование генетических факторов мужского бесплодия: прошлое, настоящее и будущее

Xavier MJ, Salas-Huetos A, Oud MS, Aston KI, Veltman JA. Disease gene discovery in male infertility: past, present and future. *Hum Genet* 2021 Jan; 140 (1): 7–19



Идентификация генов, вызывающих мужское бесплодие, важна для более глубокого понимания нами биологических основ, а также диагностической эффективности и клинической значимости генетического тестирования при соответствующем заболевании. В некоторых областях, прежде всего в изучении генов, ответственных за редкие нарушения качественных характеристик сперматозоидов, был достигнут значительный прогресс, чего нельзя сказать о генетических аспектах нарушений количественных характеристик сперматозоидов. Прогресс в технологиях и подходах к геномным исследованиям имеет решающее значение для идентификации генов, ответственных за развитие заболевания. В настоящем обзоре мы уделяем особое внимание изучению влияния различных технологических разработок на процесс исследования генетических факторов мужского бесплодия, а также функциональной валидации в прошлом, настоящем и будущем. В частности, мы хо-

тели бы привлечь внимание к использованию объективных подходов в геномике и разработке приобретающих все более важное значение методов функциональных исследований, а также подчеркнуть важность крупномасштабных программ международного сотрудничества для продвижения исследований по идентификации генов, вызывающих мужское бесплодие.

Загрязнение окружающей среды и мужское бесплодие: эффекты и механизмы

Selvaraju V, Baskaran S, Agarwal A, Henkel R. *Environmental contaminants and male infertility: Effects and mechanisms. Andrologia 2021 Feb; 53 (1): e13646*



Рост распространенности мужского бесплодия и тенденцию к ухудшению качества спермы связывают с высокими темпами индустриализации и попутным чрезмерным увеличением выбросов синтетических веществ в окружающую среду. Люди неизбежно подвергаются воздействию таких повсеместно распространенных загрязнителей, способных влиять на рост и функцию мужских репродуктивных органов. В ходе ряда эпидемиологических исследований была обнаружена связь между уровнем загрязнителей в крови и семенной жидкости и низким качеством спермы. Проведено множество исследований *in vivo* и *in vitro*, направленных на изучение влияния различных загрязнителей на сперматогенез, стероидогенез, клетки Сертоли, гемато-тестикулярный барьер, придаток яичка и функции сперматозоидов. Имеются сведения о таких репротоксических эффектах, как изменение сперматогенного цикла, усиление апоптоза зародышевых клеток, подавление стероидогенеза, снижение жизнеспособности клеток Лейдига, нарушение структуры и функции клеток Сертоли, изменение экспрессии рецепторов стероидов, увеличение проницаемости гемато-тестикулярного барьера, а также индукция процессов перекисного окисления и эпигенетических изменений в сперматозоидах, ведущая к ухудшению качества и снижению функциональности спермы. В настоящем обзоре приведено обсуждение влияния загрязнителей на репродуктивную функцию у мужчин, а также возможных механизмов действия загрязнителей с учетом данных недавних научных исследований.

Может ли образ жизни отрицательно влиять на мужскую фертильность?

Leisegang K, Dutta S. *Do lifestyle practices impede male fertility? Andrologia 2021 Feb; 53 (1): e13595*



Имеющиеся данные указывают на то, что одновременно с ростом числа бесплодных пар и распространенности мужского бесплодия во всем мире на

протяжении последних десятилетий наблюдается тенденция к снижению фертильности у мужчин. По крайней мере отчасти это можно объяснить пагубными привычками и неправильным образом жизни, а именно употреблением алкоголя и табакокурением, использованием рекреационных препаратов (таких как марихуана, опиоиды и анаболические стероиды), неправильным питанием, ожирением и метаболическим синдромом, тепловым воздействием на половые органы (например, из-за воздействия излучения от мобильных телефонов и ноутбуков, длительного сидения, тесного нижнего белья, регулярных горячих ванн или посещения сауны), воздействием нарушающих работу эндокринной системы химических веществ (таких как остаточные пестициды, бисфенол А, фталаты и диоксины), а также психологическим стрессом. В настоящем обзоре приведено обсуждение указанных практик и имеющихся данных об их связи с мужским бесплодием. Кроме того, для каждой из них приведено описание механизмов воздействия. К наиболее распространенным механизмам, связанным со снижением сперматогенеза и/или стероидогенеза вследствие нездорового образа жизни, относятся местный и системный воспалительный ответ и окислительный стресс. В каждом случае мужского бесплодия рекомендуют выяснить наличие вредных привычек, в особенности если речь идет об идиопатическом мужском бесплодии. При лечении мужского бесплодия также рекомендуют проводить надлежащую коррекцию пагубных привычек.

Бесплодие, обусловленное мужским фактором, – тенденции последних 10 лет: отчет специализированного академического центра андрологии

Fallara G, Cazzaniga W, Boeri L, Capogrosso P, Candela L, Pozzi E, Belladelli F, Schifano N, Ventimiglia E, Abbate C, Papaleo E, Viganò P, Montorsi F, Salonia A. *Male factor infertility trends throughout the last 10 years: Report from a tertiary-referral academic andrology centre. Andrology 2021 Mar; 9 (2): 610–617*



Актуальность. Тенденции, связанные с бесплодием пар, обусловленным мужским фактором, и их динамика недостаточно изучены.

Цель. На базе специализированного академического центра андрологии проведен анализ тенденций, связанных с бесплодием, обусловленным исключительно мужским фактором, которые имели место в последние 10 лет.

Материалы и методы. В течение периода с 2008 по 2018 г. проведен сбор комплексных исходных данных при первичном осмотре 1647 последовательно поступающих пациентов с бесплодием, обусловленным мужским фактором, из пар с первичным бесплодием. Выявлены семь основных причин бесплодия, обусловленного мужским фактором: варикоцеле, крипторхизм

в анамнезе, гипогонадизм (первичный и вторичный), обструктивная азооспермия, генетические аномалии, другие причины (большая группа, в которую входят остаточные явления с известными причинами), идиопатическое бесплодие. Проанализированы показатели различных причин бесплодия, обусловленного мужским фактором, за период исследования. Для проверки правдоподобия причин бесплодия, обусловленного мужским фактором, в динамике применяли многомерную логистическую регрессию. Предполагаемые тенденции описывали графически.

Результаты. Из всех пациентов варикоцеле обнаружили у 615 (37,3%) человек, крипторхизм – у 124 (7,5%) человек, генетические аномалии – у 61 (3,7%) человека, гипогонадизм – у 165 (10%) человек, обструкции – у 55 (3,3%) человек, другие причины – у 129 (7,8%) человек и идиопатическое бесплодие – у 498 (30,3%) человек соответственно. Выявлено уменьшение доли случаев крипторхизма и варикоцеле со временем ($p < 0,001$) при одновременном увеличении доли гипогонадизма, других причин бесплодия, обусловленного мужским фактором, и идиопатического бесплодия ($p \leq 0,01$). Доля случаев бесплодия, обусловленных генетическими причинами и обструкцией, не изменилась. Выявленные тенденции подтверждены на моделях логистической регрессии.

Обсуждение и выводы. В течение последних 10 лет наблюдалась тенденция к уменьшению частоты выявления варикоцеле и крипторхизма во время первичного осмотра. В тот же период в специализированном академическом центре андрологии, напротив, значимо выросла доля случаев идиопатического бесплодия, пациентов с гипогонадизмом и мужчин с бесплодием, обусловленным другими причинами.

Лекарственные средства, вызывающие ятрогенные формы мужского бесплодия

Velez D, Ohlander S. Medical therapies causing iatrogenic male infertility. *Fertil Steril* 2021 Sep; 116 (3): 618–624



Primum non nocere – «не навреди». Наша задача как врачей состоит в том, чтобы лечить болезни и облегчать страдания, однако, поступая подобным образом, мы можем создать новые проблемы. В то время как одни пациенты примиряются с определенными последствиями и побочными эффектами лечения, другие могут считать, что у них нет иного выхода. Для мужчин с бесплодием необходимо собрать подробный анамнез, чтобы выяснить, принимал ли пациент в прошлом или принимает сейчас лекарства, отрицательно влияющие на либидо, сперматогенез, эякуляцию или гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось. В настоящей статье приведен обзор наиболее часто используемых лекарственных препаратов, способных вызывать ятрогенные формы мужского бесплодия, а также способов мини-

мизировать или даже обратить вспять эффекты таких препаратов.

Диагностика и лечение бесплодия у мужчин: клинические рекомендации AUA/ASRM, часть II

Schlegel PN, Sigman M, Collura B et al. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline PART II. *J Urol* 2021 Jan; 205 (1): 44–51



Цель. Настоящий обзор представляет собой краткое изложение части II состоящих из двух частей рекомендаций Американской Урологической Ассоциации (AUA) и Американского Общества Репродуктивной Медицины (ASRM) по диагностике и лечению мужского бесплодия (Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline). В части II рассмотрено лечение мужчин в бесплодных парах. В целях обеспечения оптимального алгоритма лечения пациента рассмотрены медикаментозные и хирургические методы лечения, а также применение внутриматочной инсеминации / экстракорпорального оплодотворения / интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов. Обсуждение вопросов обследования бесплодных мужчин и связанных с мужским бесплодием заболеваний можно найти в части I.

Материалы и методы. Команда Центра доказательной медицины (Evidence-based Practice Center) Научно-исследовательского института неотложной помощи (Emergency Care Research Institute) проводила поиск в базах данных PubMed®, Embase® и Medline с января 2000 г. по май 2019 г. Получив достаточные доказательства, определяли уровень совокупности доказательств, А (высокий), В (умеренный) или С (низкий), чтобы подтвердить уровень убедительности рекомендаций (сильные рекомендации, рекомендации среднего уровня убедительности или условные рекомендации). В отсутствие достаточных доказательств дополнительную информацию представляли в виде принципов клинической оценки и мнений экспертов. Настоящее резюме было одновременно опубликовано в журналах *Fertility and Sterility* и *The Journal of Urology*.

Результаты. Настоящие клинические рекомендации содержат обновленные научно обоснованные рекомендации по лечению мужского бесплодия. Рекомендации в кратком изложении представлены в виде соответствующего алгоритма.

Выводы. Бесплодие, обусловленное мужским фактором, широко распространено. Специфическое лечение и применение вспомогательных репродуктивных технологий эффективны при мужском бесплодии. Настоящий документ будут дополнять новыми обзорами литературы и подвергать пересмотру по мере расширения знаний о текущих и новых способах лечения.

Есть ли связь между введением антагониста окситоцинового рецептора при переносе эмбрионов и успехом ЭКО? Систематический обзор и метаанализ

Neumann K, Griesinger G. Is oxytocin receptor antagonist administration around embryo transfer associated with IVF treatment success? A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2021 Dec; 43 (6): 983–994



Чтобы оценить возможность существования связи между введением антагониста окситоцинового рецептора (OTR-a) при переносе эмбрионов, наступлением беременности и живорождением после ЭКО, провели систематический обзор и метаанализ. В нескольких базах данных провели поиск рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), предполагавших сравнение исходов процедуры ЭКО с введением OTR-a до, во время или после переноса эмбрионов с результатами введения плацебо. В ходе поиска литературных источников идентифицировали 11 соответствующих РКИ. Действующие вещества представляли собой атозибан, раствор для внутривенного введения (n=7), барусибан, раствор для подкожного введения (n=1), и ноласибан для перорального введения (n=3). Частота наступления клинической беременности была значимо выше у женщин, которые получали OTR-a при переносе эмбрионов (относительный риск – ОР 1,31; 95% доверительный интервал – ДИ 1,13–1,51; p=0,0002; I²=61%; n=11 исследований; n=3611 пациентов), при этом значимые изменения частоты живорождений отмечены не были (ОР 1,09; 95% ДИ 0,98–1,20; p=0,11; I²=25%; n=5 исследований; n=2765 пациентов). Анализ чувствительности исследований с низким риском систематической ошибки также указывает на более высокую вероятность наступления клинической беременности (ОР 1,11; 95% ДИ 1,01–1,22; p=0,03; I²=5%; n=5 РКИ; n=2765 пациентов). Введение OTR-a при ЭКО может способствовать повышению эффективности процедуры, однако наблюдавшиеся до настоящего момента лечебные эффекты незначительны, и они не получили достаточного подтверждения.

Измерение сывороточного ХГЧ на раннем этапе после ЭКО: действительно ли мы движемся в правильном направлении?

Ryniec J, Esfandiari N. Early Serum hCG in IVF: Are We Trending in the Right Direction? *Reprod Sci* 2021 Jul; 28 (7): 1827–1838



Уровень хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) может стать одним из самых первых показателей успеха протокола экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), который можно определить за несколько недель до того, как беременность диагностируют посредством проведения ультразвукового исследования. Исходы протоколов

имеют важное значение для супружеской пары, а подтверждение нормального течения беременности на раннем этапе может способствовать благополучию супругов. Кроме того, диагностика на более ранних сроках помогает медицинским работникам более оперативно принимать меры в случаях патологической беременности. Таким образом, определение нормальных референсных значений исходного уровня ХГЧ и кинетики ХГЧ на раннем этапе представляет большой интерес. В отличие от спонтанной беременности, вспомогательные репродуктивные технологии задействуют множество факторов, способных привести к изменениям кинетики ХГЧ. Нашей целью было установить нормальные референсные значения уровня ХГЧ для беременности, наступившей в результате ЭКО, а также проанализировать, как на них могут повлиять различные аспекты процесса ЭКО, чтобы определить, как лучше консультировать родителей во время ожидания процедуры.

Естественные киллеры (НК-клетки) и репродуктивный успех

Sacks G, Finkelstein E. Natural killer cells and reproductive success. *Am J Reprod Immunol* 2021 Apr; 85 (4): e13291



Первую попытку анализа НК-клеток (естественных киллеров) предприняли еще в 1990-х гг. Наряду с тестами на антитела данный анализ представляет собой наиболее распространенный и доступный для клиницистов иммунологический тест. Очевидно, что простой подсчет НК-клеток матки иммуногистохимическим методом не отвечает современным требованиям, при этом в будущем более полезными могут оказаться методы с более высокой эффективностью, такие как проточная цитометрия. Исследование крови представляет собой отличный неинвазивный тест, который может служить маркером дисфункции иммунной системы, а не показателем количества НК-клеток матки как такового. В настоящее время его выполняют женщинам, раз за разом испытывающим репродуктивные неудачи, и его следует проводить с применением тестов активации. Пациенты признают эффективность исследования, а клиницистам следует предпочесть его слепому эмпирическому методу иммунотерапии в случаях повторяющихся репродуктивных неудач. Однако наряду с анализом крови на НК-клетки еще более эффективным диагностическим инструментом может стать принципиально новый метод генетического анализа НК-клеток, в основе которого лежит взаимодействие между рецепторами KIR и антигенами HLA-C. Выводы, сделанные в результате применения генотипирования KIR/HLA-C, предполагают, что при исследовании новых методов иммунотерапии нужно будет учитывать результаты тестов KIR/HLA-C.