

МАТЬ И ДИТЯ

Главный редактор

Владимир Николаевич СЕРОВ,
доктор медицинских наук, профессор, академик
РАН, президент Российского общества акушеров-
гинекологов

Заместитель главного редактора

Геннадий Тихонович СУХИХ,
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН,
директор ФГБУ «Национальный медицинский иссле-
довательский центр акушерства, гинекологии и перина-
тологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава
России, заведующий кафедрой акушерства, гинеко-
логии, перинатологии и репродуктологии Первого
МГМУ им. И.М. Сеченова

Шеф-редактор

Елена Григорьевна ХИЛЬКЕВИЧ,
доктор медицинских наук, советник директора,
врач-акушер-гинеколог хирургического отделения
ФГБУ «Национальный медицинский исследователь-
ский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Редакционная коллегия

Башмакова Н.В. (Екатеринбург), Малышкина А.И.
(Иваново), Линде В.А. (Ростов-на-Дону), Пекарев О.Г.
(Москва), Павлович С.В. (Москва), Фаткуллин И.Ф.
(Казань), Баринев С.В. (Омск), Тетрашвили Н.К.
(Москва), Пырегов А.В. (Москва), Кан Н.Е. (Москва)

Редакционный совет

Аполихина И.А., Гладкова К.А., Ионов О.В., Балашова Е.Н.,
Макарова А.С., Козырко Е.С., Пирогова М.М.

Редакция газеты «Мать и дитя»

Адрес: 117485, г. Москва, ул. Обручева, 30/1, стр. 2
Телефон: 8 (495) 786-25-57 (доб. 333)
E-mail: a.mitina@bionika-media.ru

Выпускающий редактор

Алена Митина

Корреспонденты

Елена Яковлева

Отдел дизайна и верстки

Креативный директор, дизайн-макет –
Александр Ларин
Верстка –
Марина Линдина

Отдел полиграфии

Руководитель – Наталья Надворская
Менеджер по полиграфии – Дмитрий Тужинов

Размещение рекламы

**Руководитель департамента по рекламе
в медицинской прессе** – Наталья Дивлекеева
Руководитель направления «Женское здоровье» –
Ольга Михно (mikno@bionika-media.ru)

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГБУ «Национальный медицинский исследователь-
ский центр акушерства, гинекологии и перинатоло-
гии имени академика В.И. Кулакова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Общероссийская общественная организация
«Российское общество акушеров-гинекологов»

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Бионика Медиа»
www.bionika-media.ru

**Председатель Совета директоров**

Ирина Красивская

Генеральный директор

Ольга Горяинова

Подписка и распространение

Телефон: 8 (495) 332-02-63
E-mail: subscription@bionika-media.ru

Периодичность – 4 номера в год

Газета зарегистрирована Федеральной службой по
надзору в сфере связи, информационных технологий и
массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Регистрационный номер ПИ № ФС77–61278
от 03 апреля 2015 г.

Газета набрана и сверстана в ООО «Бионика Медиа»,
отпечатана в ОАО ООО «Борус-Пресс»
300041 г. Тула, ул. Сойфера, д. 6
Тираж 15 000 экз.

Номер подписан в печать 15 декабря 2020 г.
Время подписания по графику – 10:00,
фактически – 10:00.

Дата выхода в свет 22 декабря 2020 г.
Полное или частичное воспроизведение редакци-
онных материалов, опубликованных в газете «Мать
и дитя», запрещается, за исключением случаев
письменного согласия редакции.

Актуальные вопросы женского здоровья в зеркале демографии

XXI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя–2020» традиционно стал одним из крупнейших событий года в области акушерства, гинекологии и неонатологии. Прошедшее в гибридном формате мероприятие собрало на своих реальной и виртуальной площадках почти 18 тыс. участников из России, а также 15 стран ближнего и дальнего зарубежья. В рамках Форума состоялся XXVI Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы».

Выбор пути к желанной беременности

Открыл мероприятие директор
НИМЦ АГиП им. В.И. Кулакова акаде-
мик Геннадий Тихонович Сухих.



В своем приветственном слове он подчеркнул основную цель Конгресса – улучшение качества амбулаторно-поликлинической помощи в области акушерства и гинекологии, внедрение новых медицинских технологий, совершенствование знаний и навыков практикующих акушеров-гинекологов и врачей других специальностей, освещение достижений мировой и отечественной науки. А также обозначил стоящие перед отраслью задачи по преодолению демографических проблем страны за счет сохранения и развития репродуктивного потенциала будущих матерей, рождения здоровых детей и снижения уровня младенческой смертности до 4,5% к 2024 г.

В ходе пленарного заседания с докладом «60 лет эволюции контрацептивов. Прогресс продолжается» выступила зам. директора по научной работе НИМЦ АГиП им. В.И. Кулакова д.м.н., профессор Вера Николаевна Прилепская. В своем выступлении она проанализировала эволюцию гормональной контрацепции и ее роль в снижении аборт, профилактике гинекологических заболеваний и внематочных беременностей, предотвращении ЗНО репродуктивной системы женщин, сохранении их репродуктивной функции.



Говоря о ситуации в России, эксперт отметила, что, согласно классификации ООН, в 2015 г. в нашей стране впервые зарегистрирован не высокий, а средний уровень абортов. И в этом немалая заслуга гормональной контрацепции.

В завершение своего выступления профессор Прилепская привела данные британского клинического исследования, показавшего, что у женщин, принимавших КОК, риск преждевременной смерти на 12% меньше, чем у женщин, их не принимавших.

Темой выступления зам. директо-
ра по научной работе НИМЦ АГиП
им. В.И. Кулакова академика Лейлы
Владимировны Адамян стало женское



бесплодие. В своем докладе она рассмо-
трела важность альянса репродуктолога и
хирурга при выборе пути лечения женско-
го бесплодия. Особое внимание эксперт
уделила новым тенденциям в сохранении
репродуктивных функций онкологических
больных, включая метод получения зупло-
идных blastocyst из незрелых ооцитов из
мозгового слоя яичника EX VIVO.

Особенностям ведения беременных с
резус-отрицательной кровью и профилак-
тики резус-сенсбилизации на амбула-
торном этапе, отраженном в Клинических
рекомендациях-2020, посвятил свое
выступление д.м.н., профессор
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Александр
Георгиевич Конопляников. Будучи
одним из разработчиков этих рекомен-
даций, эксперт рассказал о внесенных в
них изменениях. Так, в отношении сроков
проведения тестов на антитела у бере-
менных с резус-отрицательной кровью
предлагается «правило трех восьмерок»:
8, 18 и 28 недель. Второе изменение свя-
зано с определением Rh-положительных
эритроцитов плода в периферической
крови матери. Цель тестов – избежать
многократного скринингового определе-
ния резус-антител, обеспечить примене-
ние антирезусной иммунопрофилактики
только при резус-положительном геноти-
пе плода.

Доклад «Гипергликемия в ранние
сроки беременности. Всегда ли геста-
ционный сахарный диабет?» представил
директор Московского областного
НИИ акушерства и гинекологии д.м.н.,
профессор Василий Алексеевич
Петрухин. Отметив, что внутриутроб-
ной гипергликемии подверглись 15,8%
родившихся в 2019 г. детей, эксперт
сосредоточился на необходимости разде-
ления гестационного сахарного диабета
и манифестного диабета, факторах риска
выявления СД во время беременности,
важности ранней диагностики наруше-
ний углеводного обмена у беременных и
их лечения.

Многоплодная беременность

В числе представленных на XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя-2020» новых клинических рекомендаций по акушерству и гинекологии были КР по многоплодной беременности.



Серов В.Н. – д.м.н., профессор, академик РАН, президент РОАГ

Диагностика

Число многоплодных беременностей во всем мире увеличивается, что во многом объясняется пространственностью методов ВРТ. Одновременно возрастают риски материнской смертности и перинатальных потерь.

Многоплодная беременность диагностируется по данным УЗИ, при этом большое значение имеют тип хориальности и амнистичности, а также срок беременности, определяющие тактику ее ведения. Срок устанавливается по дате последней менструации либо по размерам эмбриона, при ВРТ – по дате переноса эмбрионов и сроку культивирования.

В I триместре беременности двойней проводится комбинированный скрининг. При беременности тремя и более плодами – экспертное УЗИ на сроке 11–13 нед. При гибели одного из плодов после 10 нед. беременности рекомендовано использовать только данные УЗИ плода с оценкой ТВП. Для оценки роста плодов, исключения врожденных аномалий развития рекомендовано УЗИ на 18–20-й нед. беременности.

При монохориальной многоплодной беременности УЗИ проводится каждые 2 нед. начиная с 16 нед. беременности, при дитрихориальной каждые – 4 нед. начиная с 16-й нед. беременности. При этом доплерографию проводить не обязательно.

Диагноз фето-фетального трансфузионного синдрома (ФФТС) основывается на данных УЗИ, прежде всего мало- и многоводия плодов. При норме вод у одного плода и многоводии и маловодии у другого рекомендован еженедельный динамический УЗ-контроль околоплодных вод, а также показателей доплерографии плодов до 26 нед. беременности (риск развития ФФТС – 14%).

Диагноз синдрома селективной задержки роста плода (ССЗРП) выставляется исключительно при

дискордантности предполагаемой массы плодов (ПМП), которая вычисляется по формуле. В дальнейшем необходим контроль плодов с помощью доплерометрии и УЗИ.

Синдром анемии-полицитемии (САП) выявляется при доплерографическом исследовании МСК СМА плодов.

Синдром обратной артериальной перфузии (СОАП) выявляется при визуализации грубых аномалий развития одного из плодов, обратного тока крови в артерии пуповины при ЦДК у плодов с аномалиями развития. Обязательно хокардиографическое исследование сердца плода-помпы и измерение количества амниотической жидкости.

Осложнение МХМА двойни – самая сложная многоплодная беременность, в связи с высокой частотой внутриутробной гибели плодов требующая более тщательного контроля в III триместре.

После диагностики гибели одного или более плодов необходим контроль состояния выжившего плода, в т.ч. с использованием МРТ, и пролонгирование беременности.

Лечение

Основной метод лечения ФФТС – лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты. В случае гибели одного из плодов после лечения рекомендуется пролонгация беременности до большего срока.

При ССЗРП решение о сроках родоразрешения принимается индивидуально. При I типе ССЗРП рекомендовано родоразрешение в 34–35 нед., при II–III типах – в 30–32 нед.

Беременным с САП без признаков тяжелой анемии плода-донора беременность следует вести консервативно. При анемии тяжелой степени в 16–28 нед. рекомендована фетоскопическая лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты. При ее невозможности – внутриутробное переливание эритроцитарной массы плоду с анемией в 16–32 нед.

При СОАП без прогрессирования рекомендована выжидательная тактика. При прогрессировании – внутриутробное хирургическое вмешательство.

При внутриутробной гибели одного из плодов не рекомендовано экстренное родоразрешение в отсутствие других акушерских показаний.

Родоразрешение

При неосложненной беременности монохориальной двойней рекомендовано родоразрешение в 36–37 нед., дихориальной двойней – в 37–38, тройней – в 35–36 нед. При неосложненной МХМА беременности двойней – родоразрешение путем кесарева сечения (КС) в 32–34 нед.

Показания к КС: моноамниотические двойни; неразделившиеся близнецы при любом сроке беременности; неголовное предлежание первого плода; три и более плодов; стандартные показания для одноплодной беременности. При сроке беременности 32 нед. и более при головном предлежании первого плода пациентку следует информировать, что вагинальные роды не связаны с риском увеличения осложнений для матери и новорожденных.

При досрочном родоразрешении и ПМП менее 1500 г у пациенток с двойней встает вопрос о КС. Рекомендовано рассмотреть возможность отсроченных родов второго плода при рождении первого плода до 28 нед. беременности. Не рекомендовано рассматривать КС как метод выбора при родоразрешении женщин с неосложненной МХДА двойней.

В качестве профилактики преэклампсии необходимо назначать ацетилсалициловую кислоту с 12-й до 36-й нед. беременности в дозе 150 г/день. Для профилактики преждевременных родов доказана эффективность прогестерона в дозе 200 мг. Применение серкляжа и акушерского pessaria рекомендовано только при укорочении шейки матки. Не рекомендована фармакологическая профилактика ТЭО в отсутствие дополнительных значимых факторов риска.



Заведующая отделением патологии беременности НИИЦАГП им В.И. Кулакова Минздрава России к.м.н. Гладкова Кристина Александровна

Клинические рекомендации «Многоплодная беременность» – труд большого коллектива авторов ведущих медицинских учреждений Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга и других городов, систематизированные и адаптированные современные данные, посвященные тактике ведения, лечения и родоразрешения пациенток с многоплодной беременностью. Клинические рекомендации подготовлены на основе результатов клинических исследований, включенных в Кокрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, PUBMED, MEDLINE, протоколов ведущих профессиональных сообществ акушеров-гинекологов (National Institute for Health and Care Excellence, American College of Obstetricians and Gynecologists, International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Obstetricians and Gynaecologist, Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada).

В последнее время наблюдается тенденция к увеличению частоты наступления многоплодной беременности в связи с внедрением в практику вспомогательных репродуктивных технологий, повышением возраста первородящих женщин и других факторов. Частота многоплодия значительно увеличилась и варьируется от 3 до 40 на 1000 родов в зависимости от страны, расы, использования различных методов ВРТ, количества перенесенных эмбрионов в циклах ЭКО.

Известно, что при многоплодной беременности перинатальная заболеваемость и смертность значительно выше, чем при одноплодной. Материнская смертность при многоплодной беременности в 2,5 раза выше, чем при одноплодной, перинатальные потери – в 9–11 раз. В связи с этим многоплодная беременность и роды требуют повышенного внимания врачей-акушеров-гинекологов.

Многоплодная беременность ассоциируется с высоким риском развития осложнений со стороны как матери (гипертензивные расстройства, анемия, гестационный сахарный диабет, ранние репродуктивные потери, кровотечение, оперативное родоразрешение, преждевременные роды, осложнения послеродового периода), так и плодов (задержка роста, врожденные аномалии развития). При монохориальной многоплодной беременности возможно развитие специфических осложнений, возникающих только при данном типе плацентации, таких как фето-фетальный трансфузионный синдром, синдром селективной задержки роста плода, синдром анемии-полицитемии, синдром обратной артериальной перфузии. Крайне важны своевременная диагностика данных состояний и лечение с применением высокотехнологичных внутриутробных операций.

В клинических рекомендациях подробно освещены вопросы тактики амбулаторного наблюдения, профилактики и диагностики осложнений, лечения и родоразрешения пациенток с многоплодной беременностью.

Мы надеемся, что обобщенные в рекомендациях современные данные, основанные на принципах доказательной медицины, будут полезны практикующим врачам акушерам-гинекологам в принятии решений при оказании медицинской помощи пациенткам с многоплодием.

Гиперактивный мочевого пузырь: вопросы и ответы

Гинекологам в своей практике нередко приходится сталкиваться с различными расстройствами мочеиспускания. Как помочь пациентке в этом случае? Как верно поставить диагноз? Какие назначить препараты? На эти и другие вопросы нам ответила д.м.н, профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Инна Анатольевна Аполихина.



– Как часто встречаются расстройства мочеиспускания в практике гинеколога?

– Довольно часто. Это распространенные заболевания. Например, недержанием мочи страдает примерно каждая четвертая женщина в мире. В ходе проведенного исследования мы выяснили, что в России в возрастной группе от 25 до 74 лет с этим заболеванием сталкивается каждая третья женщина¹.

Если говорить о гиперактивном мочевом пузыре (ГМП), то данная проблема встречается у 16–17%^{2,3} населения Европы и у 17–28% населения России⁴. При этом недержание мочи – это в большей степени женская проблема: женщины с ней сталкиваются примерно вдвое чаще, чем мужчины. Что же касается ГМП, то у него нет гендерных различий.

Еще одно распространенное заболевание – цистит. В целом каждый год циститом болеют до 36 млн женщин. Более половины женщин хотя бы раз в жизни перенесли цистит. Цистит нередко встречается у молодых женщин. В возрасте до 24 лет каждая третья сталкивается с инфекциями мочевыводящих путей. Это и медицинская проблема и большое социальное бремя^{5,6}.

Примерно в 20–30% случаев болезнь носит рецидивирующий характер. Об этом можно говорить, если происходит два эпизода цистита за шесть месяцев или три эпизода в год.

– По каким причинам развиваются расстройства мочеиспускания, в частности гиперактивный мочевого пузырь?

– ГМП – это симптомокомплекс, который характеризуется таким ключевым симптомом, как urgency. У человека возникает очень сильный позыв к мочеиспусканию, который требует немедленного посещения туалета. При этом мочевого пузыря не наполнен, а позывы есть. Другими симптомами являются учащенное мочеиспускание днем (более семи эпизодов), ночью (более одного эпизода – ноктурия). Выделяют сухой ГМП (без потери мочи) и мокрый.

С причинами ГМП все не так просто. Бывает, что он связан с различными неврологическими нарушениями, например с травмами в области пояснично-крестцового отдела позвоночника. Тогда речь идет о нейрогенном мочевом пузыре.

Но бывают случаи ГМП, когда его причина неизвестна. В последнее время многие ученые считают, что перенесенный воспалительный процесс в области мочевого пузыря может быть причиной развития ГМП в дальнейшем.

– Всегда ли пациентка с ГМП направляется к урологу?

– Не всегда. Если симптомокомплекс имеет нейрогенный характер или проведенное лечение оказывается неэффективным, то данную пациентку мы направляем к урологу. В остальных случаях гинеколог может справиться сам, что регламентировано приказом № 572⁷. При ГМП необходимо назначать медикаментозное лечение как первую линию терапии, руководствуясь принципами доказательной медицины.

– Как гинеколог может провести дифференциальную диагностику: цистит это или ГМП?

– Самый главный дифференциальный признак – боль или ее отсутствие. Цистит – это учащенное болезненное мочеиспускание. В то время как ГМП никогда не сопровождается болевыми ощущениями.

Основные симптомы ГМП – urgency, учащенное дневное и ночное мочеиспускание (более восьми раз в сутки).

При постановке диагноза ГМП рекомендуется использовать днев-

ник мочеиспускания. Пациентка заполняет его на протяжении трех суток. Учитывается все: когда возникает позыв, сколько у женщины дневных и ночных эпизодов мочеиспускания, каков объем мочи и выпитой жидкости, есть ли недержание мочи.

На первом этапе диагностики, помимо дневника мочеиспускания, необходимо назначить общий анализ мочи (для исключения инфекционного процесса) и сделать УЗИ мочевого пузыря (чтобы исключить опухоль, камни и воспаления).

Для первичной постановки диагноза ГМП комплексное уродинамическое исследование не показано. Данный метод применяют, если проведенное лечение ГМП оказалось неэффективным, или если планируется введение в мочевой пузырь ботулинического токсина.

– У какой категории пациенток можно заподозрить наличие ГМП?

– Конечно, с возрастом частота ГМП увеличивается. У женщин в менопаузе присоединяются еще и атрофические процессы мочевой и половой системы. Но ГМП встречается и у молодых женщин тоже. Это может случиться в любом возрасте. Хотя на фоне менопаузы наблюдается более тяжелое течение.

– Если пациентка не жалуется на недержание мочи, то какие вопросы еще следует ей задать, чтобы убедиться в отсутствии симптомокомплекса гиперактивного мочевого пузыря?

– Женщина нередко думает, что частые позывы к мочеиспусканию – состояние, сопровождающее процесс старения, но это не так. ГМП – патологическое состояние, которое существенно ухудшает качество жизни. Даже если женщина пришла на прием с какими-то гинекологическими проблемами и не жалуется на мочеиспускание, все равно следует задать ей несколько вопросов, чтобы выявить симптомы ГМП:

– Можете ли вы подавить позыв, если он возникает?

– Сколько раз вы мочитесь днем и сколько ночью?

– Удерживаете ли вы мочу при urgentном позыве к мочеиспусканию?

Очень важный показатель – возможность отсрочить мочеиспускание, если возник позыв. При ГМП женщина не может сдерживать urgentный позыв.

– Чем чревато отсутствие лечения ГМП?

– ГМП не несет угрозы для жизни. Здесь нет никакого опухолевого процесса. В этом плане прогноз благоприятный. Но частые и urgentные позывы к мочеиспусканию влияют на все аспекты жизни женщины и резко ухудшают ее качество: не может работать, путешествовать, страдает ее сексуальная жизнь, то есть страдает социальный аспект и личная жизнь, вплоть до развития тревожности и депрессии. В отдаленном периоде возможно развитие таких осложнений, как инфекция мочевыводящих путей, так называемая трабекулярность мочевого пузыря – изменение его стенки и даже развитие почечной недостаточности.

– Если у женщины выявлено снижение мышц тазового дна, нужно ли выявлять другие симптомы или нужно сразу дать рекомендации по хирургической коррекции?

– Конечно, с операции начинать не следует. Слабость мышц тазового дна идет как сопутствующий диагноз. Прежде всего необходимо определить степень пролапса гениталий. Если это вторая стадия и выше, то может потребоваться операция. При первой – лечение начинается с тренировки мышц тазового дна. И терапию необходимо проводить под контролем врача. Женщина не так эффективно может заниматься этим сама.

Кстати, пролапс гениталий может имитировать ГМП. Поэтому очень важно провести дифференциальную диагностику. И не стоит забывать, что эти два состояния могут сочетаться. Поэтому сначала необходимо провести медикаментозную коррекцию симптомов, а при сохранении стрессового компонента недержания мочи поставить вопрос об оперативном

лечении. Нередко после операций по поводу стрессового недержания мочи может возникать так называемая ургентность de novo, то есть новая, требующая медикаментозного лечения. Поэтому к вопросу операции нужно подходить серьезно, взвесив все за и против.

– Как гинекологу правильно шифровать симптомокомплекс гиперактивного мочевого пузыря?

– Отдельно для ГМП нет кода, поскольку это симптомокомплекс. По МКБ10 используются следующие коды:

- N31.1 «Рефлекторный мочевой пузырь, не классифицированный в других рубриках»;
- N39.3 «Непроизвольное мочеиспускание». При необходимости для указания гиперактивного мочевого пузыря или гиперактивности мышц детрузора использовать дополнительный код (N32.8);
- N32.8 «Другие уточненные поражения мочевого пузыря».

– Какими рекомендациями может руководствоваться гинеколог в лечении женщин с ГМП?

– В настоящее время по каждому заболеванию разрабатываются клинические рекомендации, которым мы должны следовать. Кроме того, тема ГМП широко нами освещается в учебно-методических пособиях, в ведущем журнале «Акушерство и гинекология» и др. Не так давно мы опубликовали алгоритм диагностики и лечения ГМП, чтобы помочь гинекологам разобраться в данной проблеме, поставить правильный диагноз и назначить эффективное лечение.⁸

– Какая медикаментозная терапия на сегодняшний день рекомендована пациенткам с ГМП?

– В отличие от цистита, где на первом плане антибактериальное лечение (хотя сейчас эта парадигма пересматривается в свете борьбы с антибиотикорезистентностью), основная задача при ГМП – «успокоить» мочевой пузырь. Поэтому мы назначаем медикаментозную терапию для уменьшения и купирования симптомов.

Первой линией терапии ГМП является применение препаратов из группы м-холиноблокаторов, которые используются более 50 лет. Они оказывают спазмолитическое действие, расслабляют гладко-мышечные волокна мочевого пузыря. Среди м-холиноблокаторов хочу отметить наиболее селективный препарат Везикар (солифенацин)⁹. Его также принимают один раз в сутки независимо от еды.

Эти препараты достаточно хорошо изучены. Но у них есть один недостаток: их действие не селективно, так как М-холинорецепторы расположены не только в мочевом пузыре, но и по всему организму. Поэтому при их назначении велика вероятность раз-

вития различных побочных эффектов, таких как тошнота, запоры, ухудшение зрения. У женщин старшей возрастной группы могут возникать когнитивные нарушения. Кроме того, важно помнить, что и другие препараты могут обладать антихолинергическим эффектом, и совместное назначение двух и более таких препаратов может нести кумулятивный эффект и негативно отражаться на здоровье пациенток. Несколькими исследованиями продемонстрировано ухудшение когнитивных функций, нарушение работы сердца, увеличение риска падений и переломов, что особенно важно, так как женщины в постменопаузе часто имеют остеопороз, что облегчает переломы и приводит к иммобилизации пациенток. Все эти нежелательные эффекты ограничивают применение данной группы лекарственных средств^{10,11,12}.



В последнее время появилась новая группа препаратов, которые применяются при ГМП – селективные агонисты β3-адренорецепторов. Их действие более избирательно, поэтому профиль безопасности наиболее благоприятный. Препарат, о котором я хочу сказать, – Бетмига (мирабегрон)¹³. Что его отличает? Удобная схема применения – один раз в сутки независимо от приема пищи. Активное вещество высвобождается постепенно. Нет необходимости в коррекции дозы у пациентов пожилого возраста. И, конечно, более селективное действие.

Профиль безопасности мирабегрона сопоставим с плацебо, поэтому пожилым пациенткам, пациенткам с сопутствующими заболеваниями и принимающими другие препараты, можно смело рекомендовать Бетмигу.

При неэффективности медикаментозного лечения ГМП показано введение ботулотоксина в детрузор.

Кроме медикаментозного лечения пациенткам назначается поведенческая терапия (соблюдение диеты, питьевого режима, тренировка мочевого пузыря). Что это значит? Женщине необходимо научиться сдерживать позыв как можно дольше. Сначала она увеличивает интервал между мочеиспусканием на 20 минут в течение двух недель доводя

их до трех-четырех часов. Кроме того, не приветствуется мочеиспускание на всякий случай. Важно, чтобы процесс мочеиспускания стал контролируемым.

– Расскажите, какую роль в лечении расстройств мочеиспускания играет менопаузальная гормональная терапия?

– Менопауза – достаточно сложный и ответственный период в жизни женщины. В настоящее время мы рекомендуем применение менопаузальной гормональной терапии, основываясь на многочисленных клинических рекомендациях.

Следует особо подчеркнуть, что системная менопаузальная гормональная терапия не оказывает лечебного эффекта при расстройствах мочеиспускания. А по данным Международного общества по мено-

системах, так как их нельзя рассматривать изолированно друг от друга. Обе системы развиваются из одного зачатка и имеют равномерное распределение рецепторов к женским половым гормонам. И это доказано многочисленными исследованиями.

Если женщина находится в менопаузальном периоде, то кроме м-холиноблокаторов или β3-агонистов ей может быть рекомендована локальная эстрогенотерапия. Для этой цели применяются препараты с действующим веществом эстриол в виде вагинальных свечей или крема. Также существуют комбинированные препараты, имеющие в своем составе помимо эстриола прогестерон и лактобактерии. Данная терапия помогает восполнить дефицит женских половых гормонов, приостановить развитие атрофических процессов в мочеполовой системе и снизить эпизоды потери мочи. Но стоит помнить, что локальная гормональная терапия в большей степени купирует вульвовагинальные симптомы, поэтому для эффективного лечения необходимо назначать комбинацию локальных эстрогенов и препаратов для лечения гиперактивного мочевого пузыря, чтобы нивелировать цистоуретральные симптомы.

Бывает такая ситуация. Женщина получает системную гормональную терапию по поводу приливов, жара. Локальная терапия ей не была назначена. И она обращается с признаками гиперактивности мочевого пузыря и генитоуринарного менопаузального синдрома. В этом случае врач вправе назначить в дополнение к системной менопаузальной терапии локальную и препараты для лечения гиперактивного мочевого пузыря.

И в заключение мне хотелось бы сказать, что гиперактивный мочевой пузырь – это хронический симптомокомплекс, требующий пожизненной терапии. В настоящее время в арсенале врачей имеются эффективные и безопасные препараты, которые значительно позволяют улучшить качество жизни женщин.

паузе, наоборот увеличивает риск развития стрессового и ургентного недержания мочи и не отличается по эффективности от плацебо в лечении симптомов ургентности и учащенного дневного и ночного мочеиспускания.¹⁴

А вот применение локальных ее форм эффективно при ГМП в сочетании с генитоуринарным менопаузальным синдромом (ГУМС). Термин «генитоуринарный менопаузальный синдром» более точно отражает суть процессов в половой, но и мочевой

¹Аполихина И.А. Клиническая эпидемиология, дифференциальная диагностика и консервативное лечение недержания мочи у женщин: автореф. дисс. д-ра мед. наук. М., 2006. 47 с.

²Milsom I et al. BJU International 2001; 87:760–766.

³W. Stewart, J. Van Rooyen, G. Cundiff, P. Abrams, A. Herzog. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States (англ.) // World Journal of Urology. – 2003. – 1 May (vol. 20, iss. 6). – P. 327–336.

⁴Kogan M. I., Zachoval R., Ozyurt C. et al. Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: results of the EPIC survey in Russia, Czech Republic, and Turkey // Curr Med Res Opin. 2014. Vol.30, N 10. P. 2119–2130.

⁵Betsy Foxman, Am J Med. 2002;113(1A):5S–13S

⁶Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А. с соавт. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. Москва, 2015. 72 с.

⁷Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»

⁸Алгоритмы диагностики и лечения. Приложение № 9 к журналу «Акушерство и гинекология». 2020, стр. 19–21.

⁹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Везикар, РУ ЛС – 000687 от 05.07.2010; <https://grls.rosminzdrav.ru>

¹⁰G. M. Rosa et al. 2013 Informa UK, Ltd. ISSN 1474-0338, e-ISSN 1744-764X

¹¹Nishtala S., et al. Expert Opin. Drug Saf. 2016; 15(6): 753–68.

¹²Lozano-Ortega G, Walker D, Szabo S M, Rogula B, Vonesh E, Campbell N L, Gooch K. Association between cumulative anticholinergic burden and the occurrence of falls and fractures among patients with overactive bladder: A retrospective observational study. ICS 2018

¹³Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бетмига, РУ ЛП – 002851 от 01.06.2020; <https://grls.rosminzdrav.ru>

¹⁴R. J. Baber, N. Panay et al. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy, Climacteric, 2016, 19:2, 109–150.

Характеристики и тактика ведения онкологических больных, нуждающихся в сохранении репродуктивного материала

Т.А. Назаренко, Л.А. Ашрафян, А.М. Бирюкова, А.О. Кириллова, Я.О. Мартиросян, Л.Г. Джанашвили, Е.С. Буняева

1-ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

ВВЕДЕНИЕ

За последние несколько лет наблюдается растущий интерес к методикам сохранения фертильности у онкологических больных [1]. Это связано с улучшением показателей выживаемости, повышением внимания к качеству жизни онкологических больных в ремиссии, а также постоянным прогрессом в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [2].

Одним из самых важных и ответственных шагов в развитии направления предварительного забора и сохранения репродуктивного материала онкологических больных является создание комплексной программы, позволяющей четко и быстро определять тактику лечения в зависимости от индивидуальных онкологических и репродуктивных характеристик пациенток. Прежде всего необходимо предоставить пациенткам своевременные и информативные сведения о перспективах излечения и потери функции яичников вследствие гонадотоксичного лечения. Во-вторых, ознакомить с возможными методами, направленными на сохранение репродуктивного материала, их эффективностью и безопасностью. В большинстве международных клинических рекомендациях прописано, что решение пациентка принимает самостоятельно при условии предоставления ей полной, консолидированной между онкологами и репродуктологами информации [3–5].

Есть несколько проблем, связанных с принятием решений, касающихся сохранения репродуктивного материала онкологических больных. К ключевым из них относятся имеющееся временное ограничение и вопросы, вызванные безопасностью и влиянием методов ВРТ на течение основного заболевания [6]. Обсуждение вариантов сохранения репродуктивного материала онкобольных сопровождается специфическими сложностями, поскольку каждый вариант (криоконсервация ооцитов, эмбрионов и ткани яичника) несет определенный риск [7]. Ряд специалистов вполне обоснованно считают, что, для того чтобы гарантировать сохранение репродуктивного материала пациенткам с онкологическими заболеваниями, необходимо использовать все имеющиеся возможности и комбинировать различные методики [8–10].

За последние годы при консервации ткани яичников дополнительно используют новую, пока еще экспериментальную методику выделения из яичника незрелых ооцитов, их дора-

щивания до стадии зрелых и консервации [11–12]. Важно при обращении больных как можно быстрее и полнее предоставлять всю информацию как о характере онкозаболевания, так и о состоянии репродуктивной системы, что поможет принять оптимальное решение. В связи с этим необходимо создавать регистры больных, определять структуру онкологических заболеваний у обращающихся пациенток. Подобные работы проводятся во всех странах и имеют важное значение для развития этого направления [13–15].

Цель работы: разработать дифференцированную тактику ведения пациенток, имеющих онкологическое заболевание и направленных для забора и криоконсервации репродуктивного материала на основании определения структуры онкозаболеваний по обращаемости, онкологического и репродуктивного статуса, индивидуальных характеристик больных, характере планируемого/проведенного лечения.

Материал исследования. Собирали и анализировали данные пациенток, направленных онкологами с целью предварительного забора репродуктивного материала перед гонадотоксичной терапией или радикальным хирургическим лечением, а также пациенток, находящихся в состоянии стойкой ремиссии и обратившихся с целью достижения беременности в период с февраля по декабрь 2019 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова».

Провели анализ медицинских документов, предоставленных онкологами о характере, локализации и типе онкологического процесса, стадии заболевания, характере предстоящего лечения, о прогнозе потери или резкого снижения репродуктивной функции. Оценивали состояние репродуктивной функции пациенток на основании репродуктивного анамнеза, характера менструального цикла,

уровней гормонов в плазме крови, содержания овариального резерва. Совокупность полученных данных позволила определить перспективность программ, направленных на сохранение репродуктивного материала и выбрать методы, оптимальные для конкретной больной. Решение принимали в течении 2 дней от момента обращения пациентки.

Все пациентки подписали информированное согласие с разъяснением последствий для репродуктивной системы планируемого лечения, методики проведения программ по сохранению репродуктивного материала, возможных рисков лечения.

Пациентки были разделены на группы. Первую составили 203 женщины, обратившиеся до начала гонадотоксичной терапии или радикальной операции, при этом 68 из них проводили стимуляцию яичников, забор и криоконсервацию ооцитов/эмбрионов, 61 пациентке осуществили забор ткани яичников во время операции с извлечением из яичников незрелых ооцитов с последующим доращиванием *in vitro* до стадии зрелых и их консервацию. Во II группу (n=56) были выделены пациентки, обратившиеся уже после окончания лечения по поводу онкологического заболевания, при этом только 17 из них проведена программа ЭКО. Сто тринадцать женщин получили лишь консультацию, от большинства из них вследствие истощения яичников невозможно было получить собственную яйцеклетку, часть женщин отказались от лечения по личным мотивам.

Статистическая обработка. Для количественных показателей были определены среднее арифметическое значение и стандартное отклонение (для показателей, имеющих нормальное распределение), медиана и квартили (для остальных показателей). Для качественных показателей были посчитаны частоты. Для проверки соответствия количественных данных нормальному закону

распределения перед сравнительным анализом в исследуемых группах проводили тест Шапиро–Уилка. Для проверки равенства дисперсий нормальных показателей в группах использовали критерий Фишера. Так как рассматриваемые количественные показатели не отвечают условиям нормальности данных и равенства дисперсий в группах сравнения, для сравнения всех количественных показателей применяли непараметрический тест Манна–Уитни. Для сравнения частот в группах использовали точный тест Фишера. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

Расчеты выполнялись в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Результаты исследования и их обсуждение. В указанный период времени для решения вопроса о возможности предварительной криоконсервации репродуктивного материала, а также вопроса о достижении беременности после окончания лечения к онкологам обратились 259 женщин. В табл. 1 представлены клинико-анамнестические характеристики пациенток, которые разделены на две группы: 1-я – 203 женщины, обратившиеся до начала гонадотоксичной терапии, 2-я группа – 56 пациенток после окончания лечения.

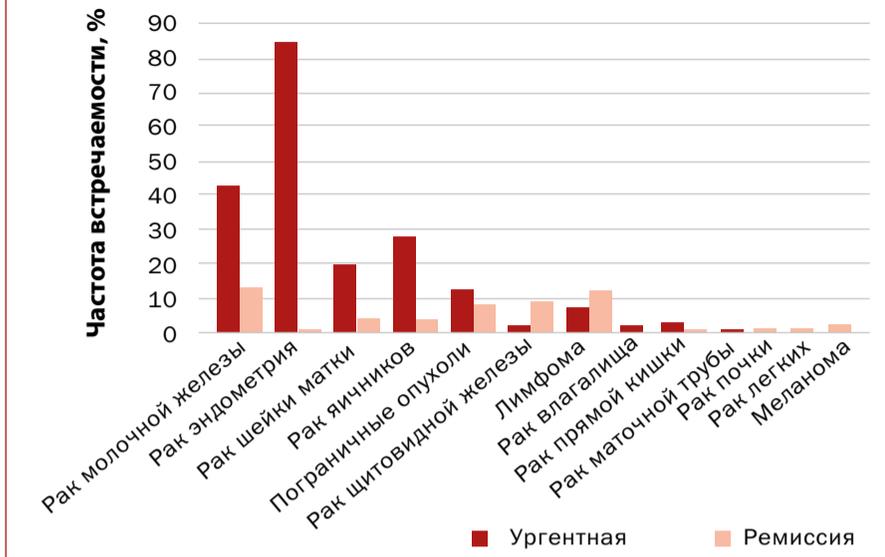
Полученные данные подчеркивают необходимость проведения мероприятий, направленных на сохранение репродуктивного материала для отсроченного деторождения у этой категории больных, т.к. подавляющее большинство женщин были молодого возраста и не имели детей, 26 (13%) из пациенток первой группы родили одного ребенка до манифестации заболевания, а после лечения лишь одной удалось родить. Обращают на себя внимание неблагоприятный семейный онкологический анамнез и значительная доля пациенток, имевших нарушения менструального цикла, в частности СПКЯ – 34 (17%) пациентки. Кроме того, наружный генитальный эндометриоз выявлен у 3% больных, миома матки – у 8%. Указанные сведения позволяют высказать предположение, согласно которому возникновение онкологического заболевания сопряжено с неблагоприятным гинекологическим и репродуктивным анамнезом пациенток. Достоверные различия между группами обнаружены в состоянии овариального резерва. Несмотря на то что пациентки не различались по возрасту, сниженные показатели резерва диагностированы у 66% женщин, обратившихся после лечения онкозаболевания, тогда как у обратившихся за предварительной криоконсервацией снижение функции яичников обнаружено у 34% больных в возрасте 38–40 лет. Предоставленные данные однозначно подтверждают необходимость обращения больных с целью сохранения их репродуктивного материала до лечения онкологического заболевания, что постулировано во всех международных документах [1–3].

Таблица 1 — Клинико-анамнестические характеристики пациенток выделенных групп

| | Пациентки, обратившиеся до начала гонадотоксичной терапии N=203 | Пациентки, обратившиеся после проведения гонадотоксичной терапии N=56 | p |
|---|---|---|--------|
| Возраст, лет, M(SD) | 34.8 (5.9) | 35.3 (5.1) | 0.81 |
| Онкологические заболевания у родственников (%) | 36 (18%) | 14 (25%) | 0.25 |
| Своевременные роды с рождением живого ребенка (%) | 26 (13%) | 1 (2%) | <0.001 |
| Внематочная беременность (%) | 5 (2%) | 2 (4%) | 0.99 |
| Вторичная аменорея (%) | 1 (0,01%) | 10 (18%) | 0.02 |
| СПКЯ (%) | 34 (17%) | 3 (5%) | 0.09 |
| Наружный генитальный эндометриоз (%) | 7 (3%) | 10 (18%) | 0.003 |
| Миома матки (%) | 16 (8%) | 7 (12%) | 0.09 |
| Нормальный овариальный резерв (%) | 47 (23%) | 13 (23%) | 0.25 |
| Сниженный овариальный резерв (%) | 70 (34%) | 37 (66%) | <0.001 |
| ФСГ (МЕ/л), Me (Q1;Q3) | 6.5 (4.5; 8.4) | 14.3 (6.3; 34.9) | 0.02 |
| ЛГ (МЕ/л), Me (Q1;Q3) | 3.4 (2.0; 5.8) | 12.9 (4.5; 21.5) | 0.005 |

Примечание: сравнение количественных показателей проводилось с помощью теста Манна-Уитни, качественных - с помощью точного теста Фишера

Рисунок 1. Распределение пациенток по локализациям онкологического процесса



Естественно, предварительный забор и криоконсервация репродуктивного материала возможны в случаях благоприятного прогноза выживаемости больных. На рис. 1 представлено распределение пациенток по локализации онкологического процесса.

Анализируя нозологические формы онкологических заболеваний по обращаемости, нетрудно заметить, что гинекологические формы рака и рак молочной железы преобладают в структуре обращений. Это подчеркивают и другие исследователи, определяя рак молочной железы как приоритетную группу больных, нуждающихся в сохранении репродуктивного материала [9]. Кроме того, специфика учреждения, занимающегося проблемами онкогинекологии, обусловила обращение больных с гинекологической локализацией рака. К сожалению, незначительную долю в настоящем исследовании составили гематологические формы рака, тогда как в международных регистрах эти формы занимают второе место после рака молочной железы, характеризуются хорошими перспективами выживаемости, в то же время высоким риском утраты репродуктивной функции [10]. Это подтверждается довольно высокой частотой обращения пациенток после лечения гематологического рака и рака щитовидной железы как нозологий, имеющих хороший прогноз выживаемости.

Естественно, что предварительная консервация репродуктивного материала, равно как и терапия, направленная на достижение беременности, возможны при благоприятных перспективах излечения и выживания пациенток. При проведении статистического анализа стадии онкологического процесса у пациенток двух групп были выявлены некоторые различия, не имевшие принципиального значения.

Результаты обследования показывают, что большинство пациенток имели I и II стадии рака и благоприятный прогноз выживаемости. Все женщины высказывали настойчивое желание сохранить свои яйцеклетки и в будущем иметь детей.

При анализе молекулярно-биологических подтипов опухолей молочной железы отмечена более частая встречаемость люминального подтипа В и люминального подтипа А.

Совокупность онкологических и репродуктивных характеристик с оценкой состояния овариального резерва определила выбор

тактики ведения больных, направленной на сохранение репродуктивного материала или достижение беременности после завершения лечения.

А – 68 женщин, которым проведены стимуляция яичников, забор и криоконсервация ооцитов/эмбрионов. Нозологические формы рака: рак молочной железы; рак шейки матки; рак нижней трети влагалища; рак прямой кишки; лимфомы, пограничные опухоли яичников, рак матки I ст. и атипичная гиперплазия эндометрия. Средний возраст пациенток – 33,38 (3,73) года. У всех участвующих в исследовании отмечен нормальный женский тип телосложения с правильным развитием вторичных половых признаков. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составило 22,1± 2,0 кг/м². В соответствии с анализом концентраций ФСГ, ЛГ, эстрадиола, АМГ, а также определения числа антральных фолликулов в яичниках пациенток определялись хорошие показатели овариального резерва, как следствие – перспективы для проведения стимуляции яичников и получения ооцитов в программе ЭКО. В зависимости от дня обращения и ургентности ситуации пациенткам провели стимуляцию яичников по классическому протоколу с анГнРГ или по random start-протоколу. Женщинам, имевшим рак молочной железы с высокой экспрессией рецепторов к эстрогенам, в схему стимуляции включили ингибиторы ароматазы (Летрозол) в дозе от 2,5 до 5 мг, согласно Международным клиническим рекомендациям.

Б – 61 женщина, которой провели забор и криоконсервацию ткани яичников с извлечением из яичников незрелых ооцитов с последующим доращиванием *in vitro* до стадии зрелых и их консервации или же оплодотворения и консервации эмбрионов. Указанная процедура проведена при хирургической лапароскопии с удалением яичника или его части. По нозологическим формам заболевания и мотивации проведения именно этого вида лечения пациентки распределились следующим образом: хирургическое лечение по онкологическим показаниям – 8 женщин с рецидивами пограничных опухолей яичника, 19 пациенток с раком яичника, 8 случаев рака молочной железы, 10 – рака матки, 12 – рака шейки матки. Проведена криоконсервация 31 образца ткани яичника, криоконсервированы 161 ооцит и 13 бластоцист.

В – 56 пациенток, находившись в стадии стойкой ремиссии и обратились для достижения беременности с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Для большинства женщин, перенесших химио/лучевую терапию, получение собственных ооцитов оказалось невозможным вследствие резкого снижения и истощения функции яичников. У 10 из 27 пациенток, которым проводилась химиотерапия, несмотря на предпринятые попытки медикаментозной защиты яичников (применение агнРГ, КОК и др.), восстановления менструального цикла не наблюдалось.

Попытки стимуляции функции яичников проведены 17 пациенткам из 56, у которых регистрировались регулярные менструации, а уровень АМГ был выше 0,7 нг/мл. Однако необходимо отметить, что в группе пациенток, прошедших химиотерапию даже в случае сохраненного менструального цикла и овариального резерва, наблюдались чрезвычайно сниженные потенциалы к получению компетентных ооцитов и эмбрионов. В большинстве программ, проведенных после гонадотоксичной терапии, нам не удалось получить эмбрионы, пригодные для переноса, а именно в 10 (58,8%) программах. В 7 (41,2%) программах был произведен перенос эмбриона в полость матки, но беременность не наступила ни в одном случае.

Указанные факты бесспорно подтверждают необходимость предварительной консервации ооцитов даже в тех случаях, когда лечение не относится к разряду гонадотоксичного, как, например, при длительной терапии тамоксифеном.

Г – 113 женщинам проведена лишь консультация, из них 39 (69,6% из числа обратившихся после лечения) в стойкой ремиссии и 74 (36,8% из числа направленных онкологами до начала лечения). Основной причиной невозможности проведения программ, направленных на забор и сохранение репродуктивного материала, стало резкое снижение овариального резерва вплоть до его истощения у подавляющего большинства пациенток этой группы, а также ряд субъективных причин: нехватка материальных средств, чувство страха, инициированное, как правило, врачами-онкологами или родственниками.

Заключение. Проведенное исследование позволило сформулировать и рекомендовать тактику ведения онкобольных, нуждающихся в сохранении репродуктивного материала для отсроченного деторождения.

1. Решение о возможности сохранения репродуктивного материала принимают совместно онколог и репродуктолог, исходя из онкологических показаний: стадия процесса, прогноз выживаемости, высокий риск потери репродуктивной функции, репродуктивных характеристик – состояние овариального резерва, обеспечивающее получение ооцитов.

2. Окончательное решение принимает женщина, исходя из полной информации, предоставленной врачами.

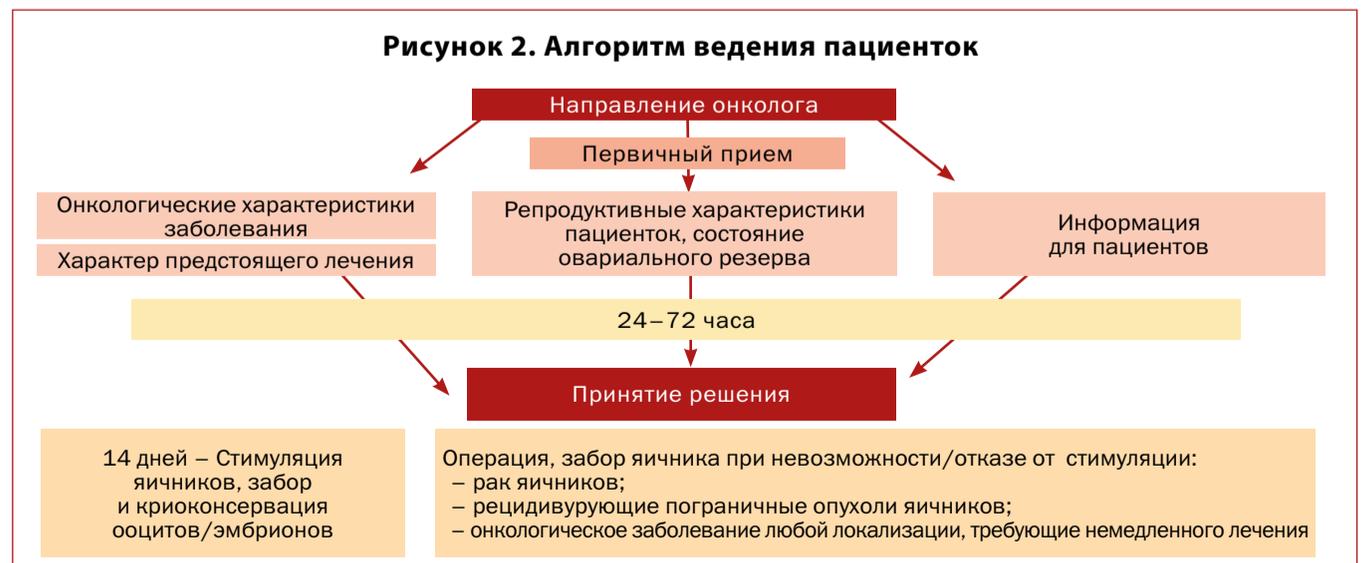
3. Забор и криоконсервация репродуктивного материала проводятся до начала лечения основного заболевания.

4. В случае решения возможности проведения стимуляции яичников с целью забора и криоконсервации ооцитов/эмбрионов протокол стимуляции, набор и дозы вводимых индукторов определяет врач-репродуктолог, онколог может ограничить сроки проводимого лечения, но не менее чем 14 дней.

5. В случаях невозможности провести стимуляцию (рак яичников) или отказа больной от этого метода лечения следует обсудить вопрос о проведении забора и криоконсервации ткани яичников с извлечением из яичников незрелых ооцитов с последующим доращиванием *in vitro* до стадии зрелых. Необходимо информировать пациентку, что процедура проводится при хирургической лапароскопии с удалением яичника или его части. Также необходимо довести до сведения больной, что на сегодняшний день метод считается экспериментальным и проводится в тех случаях, когда нельзя

Список литературы находится в редакции.

Рисунок 2. Алгоритм ведения пациенток



Каждой пациентке – свое лекарство от цистита

Цистит – одно из наиболее распространенных урологических заболеваний у женщин независимо от возраста. О современных подходах к диагностике и лечению патологии рассказывает д.м.н., профессор, руководитель организационно-методическим отделом по урологии ДЗМ Любовь Алексеевна Ходырева.



И стресс, и инфекция имеют значение

— **Любовь Алексеевна, как часто на приеме у гинеколога встречаются пациентки с циститом? С рецидивирующим циститом?**

— Женщина идет со своими проблемами к «женскому врачу», т.е. к гинекологу, мужчина – к «мужскому врачу» – урологу. Так исторически сложилось в нашей стране. Только в последние годы эта ситуация начала меняться, и сегодня современная женщина знает, что урологи и урогинекологи занимаются проблемами мочевых путей, недержанием мочи у женщин. Кафедра и университетская клиника МГМСУ им А.И. Евдокимова под руководством академика РАН Д.Ю. Пушкаря активно занимается диагностикой и лечением женщин с проблемами нижних и верхних мочевыводящих путей. Академик Д.Ю. Пушкарь возглавляет Центр реконструктивной тазовой хирургии, в том числе женской тазовой хирургии Департамента здравоохранения города Москвы. Он и его ученики много лет ведут курс женской урологии (или урогинекологии) в рамках конгрессов Европейской ассоциации урологов. В последние годы создан курс тазовой женской хирургии для врачей урологов, гинекологов Москвы, России, Европы и стран СНГ. Женские проблемы должны решать два специалиста – гинеколог и уролог. Такое взаимодействие – основа высокого качества жизни наших пациенток.

— **В каких случаях говорим о рецидивирующем цистите? Чем рецидивирующий цистит отличается от рецидивирующего?**

— Цистит – это инфекционно-воспалительный процесс, который развивается в слизистой мочевого пузы-

ря. Он может быть неосложненным, осложненным, рецидивирующим. В свою очередь, диагностика, подходы в определении тактики лечения, реабилитации и профилактики зависят от формы заболевания.

Неосложненный цистит возникает у женщин при отсутствии анатомических и функциональных нарушений мочевыводящих путей или сопутствующих заболеваний. Осложненный цистит развивается на фоне камней, опухолей, туберкулеза мочевого пузыря и т.д.

Рецидивирующий цистит – это инфекционно-воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря, возникающий у пациентки дважды в течение 6 месяцев или трижды и более в год. К нам, гинекологам и урологам, такие пациентки приходят на прием регулярно, ежедневно. Это одна из самых сложных групп пациенток с воспалительными заболеваниями мочевых органов.

— **Каковы факторы риска возникновения цистита?**

— Рецидивирующее течение цистита может поддерживаться целым рядом факторов, о которых мы не должны забывать. У молодых женщин и женщин в пременопаузе – это смена

ректоцеле), полипы уретры и другие факторы, которые поддерживают воспалительный процесс в мочевом пузыре. Кроме того, в любом возрасте основой для рецидивирующего цистита может явиться гипер- или гипоактивность детрузора.

— **У пациенток каких возрастных групп частота встречаемости цистита выше?**

— Циститы могут развиваться в любом возрасте, как в детском, так и во взрослом. По литературным данным, ежегодно за помощью в медицинские организации обращается более 35 млн женщин. А сколько не обращается!? И чаще всего к гинекологу или урологу придет женщина не с простым первичным циститом, а с рецидивирующим, потому что «банальный» цистит женщины лечат дома, самостоятельно, а рецидивирующий цистит лечить дома они уже не могут.

Подход – комплексный

— **Какими рекомендациями может руководствоваться гинеколог в терапии пациенток с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей?**

в соответствии с официальными рекомендациями.

— **У пациентки цистит случился впервые. Как грамотно гинеколог может помочь такой пациентке? Будет ли в данном случае эффективна поведенческая терапия: изменение образа жизни, соблюдение специальных диет?**

— Поведенческая терапия, а именно режим микций, питьевой режим (2–2,5 литра жидкости в сутки), изменение образа жизни, диета и т.д., конечно, будут иметь значение, и очень большое, как у впервые заболевшей женщины, так и при рецидивирующем течении процесса. Однако лечение, профилактика, реабилитация должны быть комплексными. Если из «песни» выкинуть хотя бы «слово», песня уже не получится, так и в лечении пациенток с рецидивирующим циститом. Поэтому гинеколог должен донести до пациентки всю информацию и объяснить, чем его рекомендации будут полезны и что будет, если их не выполнять.

— **Если у пациентки наблюдается рецидивирующий цистит, какова эффективная тактика лечения?**

— Рецидивирующий цистит – это междисциплинарная проблема, реше-



Самый сложный – рецидивирующий цистит, когда пациентка имеет два обострения инфекционно-воспалительного процесса в мочевом пузыре за полгода или три обострения и более в год. К нам, гинекологам и урологам, такие пациентки приходят на прием регулярно. Это одна из самых сложных групп пациенток с воспалительными заболеваниями мочевых органов.

полового партнера, применение спермицидов, инфекции мочевых путей, перенесенные в детстве, инфекции мочевых путей у матерей и т.д.

У пожилых женщин и женщин в постменопаузе вследствие изменения гормонального фона отмечается атрофия слизистых вагины, мочевого пузыря, уретры. Возникновению цистита способствуют также наличие мочевых дренажей, самокатетеризация, опущение половых органов (цистоцеле,

Отечественные клинические рекомендации по урологии, акушерству и гинекологии, рекомендации Европейской ассоциации урологов, приказы Департамента здравоохранения города Москвы и Минздрава России, профессиональные стандарты – это теоретическая основа, база. Это документы, которые должны лежать на столе у каждого уролога и гинеколога, и диагностика, лечение пациенток должны проводиться

нием которой занимаются не только урологи и гинекологи, но и неврологи, нейрохирурги, психотерапевты и другие специалисты. Прежде всего, пациентка должна быть всесторонне обследована. При сборе анамнеза, разговаривая с женщиной, мы можем узнать, как часто она мочилась до рецидива цистита, заподозрить, например, гиперактивность мочевого пузыря или, наоборот, гипоактивность. В зависимости от полученных сведе-

ний тактика в обследовании и лечении может быть различная.

Пациентка должна заполнить дневник мочеиспусканий, который даст нам информацию о питьевом режиме, диурезе, соотношении дневного

нами, в группе с гистерэктомией – эстрогены. Режимы применения терапии подбираются индивидуально.

В любом случае, нужно использовать персонализированный подход к лечению: для каждого пациента своя терапия.

ваться от антибактериальной терапии в профилактических целях. Мы имеем целый арсенал других методов и препаратов, которые можно использовать с хорошей эффективностью для профилактики рецидивов цистита

данным Latinoамериканского консенсуса от 2018 г., препарат ОМ-89 («Уро-Ваксом») рекомендован в качестве первой линии терапии для профилактики бессимптомной рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей у женщин в пременопаузе в качестве монотерапии и в постменопаузе совместно с локальными эстрогенами в течение 6 месяцев. Данные клинических исследований говорят о снижении рецидивов цистита у женщин в постменопаузе на 65%.

— Какие препараты можно использовать для лечения цистита у беременных и можно ли как-то профилировать его возникновение на этапе планирования беременности?

— Беременные пациентки – это особая группа. На этапе планирования беременности необходимо в обязательном порядке провести профилактические мероприятия, о которых мы уже говорили выше. При этом важно знать, что пилотное исследование по препарату «Уро-Ваксом» у беременных женщин (срок от 16 до 28 недель) с острой ИМП показало значительное снижение рецидивов (только у 12% пациенток возник рецидив во время исследования) и, как следствие, сокращение потребности в антибиотиках. Лечение непосред-

« Рецидивирующий цистит – междисциплинарная проблема, решением которой занимаются не только урологи и гинекологи, но и неврологи, нейрохирурги, психотерапевты и другие специалисты.

и ночного диуреза, наличии ночных мочеиспусканий.

Физикальный осмотр обязательно должен включать осмотр женщины на гинекологическом кресле. Лабораторное обследование – анализ мочи и обязательно посев мочи на бактериальную флору с определением антибиотикочувствительности до и после лечения. В обследование также входят определение бактериальной флоры и ИППП из биоматериала влагалища. Инструментальные методы включают УЗИ органов мочевыделительной системы с определением объема остаточной мочи. Дополнительно можно выполнить МРТ, уродинамическое исследование на сопутствующие заболевания.

Лечение должно быть комплексным и включать поведенческую терапию, о чем мы уже говорили, антибактериальную терапию в зависимости от чувствительности, и лечение, направленное на профилактику последующих рецидивов. Именно профилактике и сокращению количества рецидивов должно быть уделено максимальное внимание, так как каждый эпизод обострения цистита, как правило, требует повторного назначения антибактериальной терапии. В эпоху же повсеместного роста резистентности к антибактериальным препаратам сокращение их применения становится важнейшей не только индивидуальной, но и общепопуляционной задачей. И при выборе терапии здесь нужно руководствоваться принципом максимальной эффективности, подтвержденной соответствующей доказательной базой и практикой применения.

При наличии сочетания гиперактивности детрузора мочевого пузыря и цистита можно назначить комбинированную терапию, которая будет включать антибиотик и м-холинолитик, например, солифенацин, или антибиотик и агонист бета-3-адренорецепторов – мирабегрон плюс все, о чем мы уже говорили выше.

Пациенткам с дефицитом эстрогенов дополнительно рекомендуется местная заместительная гормональная терапия: с интактной маткой – эстрогены в сочетании с прогестаге-

Альтернативная терапия

— Почему для пациенток с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей лучше использовать альтернативные антибактериальной терапии опции?

— Для реабилитации и профилактики рецидивирующих инфекций, включая посткоитальную, лучше использовать не антибактериальные препараты, а альтернативные. Почему? Наши знания о бактериальных и вирусных инфекциях (как и наша жизнь в целом)

« Препарат «Уро-Ваксом», являясь единственным представителем этого класса препаратов на нашем рынке, представляет собой лизат 18 штаммов E. Coli и стимулирует выработку иммуноактивных клеток в пейеровых бляшках кишечника. Поступая в кровоток и достигая мочевыводящих путей, он активизирует врожденные и приобретенные защитные силы организма и слизистых мочевыводящих путей.

разделилась на те, что были до пандемии коронавирусной инфекции, и те, что мы обретаем сейчас.

Прежде всего, резистентность к антибиотикам росла во всем мире и до пандемии. Основная группа возбудителей инфекций мочевых путей – *Enterobacteriaceae*, в которую входит и кишечная палочка, объявлена ВОЗ в 2017 г. особо опасной инфекцией из-за увеличения количества продуцентов бета-лактамаз расширенного действия и резистентности к карбапенемам. В настоящее время весь мир борется с пандемией COVID-19, в связи с чем используется большое число антибактериальных препаратов широкого спектра действия, противовирусных препаратов последнего поколения, что приведет к дальнейшему росту резистентности бактерий, в том числе и мочевой системы. На таком фоне по возможности нужно отказы-

стве дополнительного лекарственного средства при проведении обычной противомикробной терапии до исчезновения симптомов, но не менее 10 дней. После курсового применения Уро-Ваксома в течение 3 месяцев (стандартный курс профилактической терапии) число рецидивов снижалось по разным данным на 40–93%, а необходимость в приеме антибиотиков снижалась в 2 раза в течение 6 месяцев после курса терапии. Особенно важно отметить, что формирование иммунитета после курсового применения Уро-Ваксома обеспечивает активность не только против *E. coli*, но также в отношении и других уропатогенов, включая различные серотипы *E. coli* и/или возбудителей, принадлежащих к другим родам бактерий, что обеспечивает эффективность препарата без необходимости уточнения бактериальной природы возбудителя. Также, по

ственно цистита во время беременности должно проводиться строго по показаниям и по данным чувствительности бактериальной флоры к антибактериальным препаратам. Выбор препаратов в данной группе пациенток очень ограничен: фосфомицин трометомол, нитрофурантоины, которые не показаны в первом и третьем триместре беременности, а также перед родами, группа цефалоспоринов и полусинтетические антибиотики широкого спектра действия группы пенициллинов.

Рецидивирующий цистит – проблема очень непростая, которая требует от врача терпения, такта, академических знаний и умений, желания сотрудничать с врачами других специальностей во благо наших пациентов, которым я от души желаю здоровья!

Елена Яковлева

Фото Олег Кирюшкин

Прекоцепционная подготовка при преждевременной недостаточности яичников с использованием молекулярного водорода

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) у женщин до 40 лет ассоциирована с несвойственным возрасту ускоренным процессом истощения овариального пула в результате нарушения физиологических механизмов роста и созревания фолликулов.

Ведущими звеньями патогенеза ПНЯ являются врожденное снижение запаса примордиальных фолликулов, нарушения процессов рекрутирования примордиальных фолликулов, а также ускоренный апоптоз фолликулов и их преждевременная лютеинизация.

До недавнего времени ПНЯ ассоциировалась с финальной стадией снижения овариального резерва, клинически проявляющейся вторичной гипергонадотропной аменореей, при этом полностью игнорировались начальные этапы старения яичников.

Особую значимость имеет проблема клинко-лабораторной характеристики начальных форм ПНЯ, а также поиск методов их ранней диагностики и лечения с целью получения беременности за счет собственных яйцеклеток.

В 2008 г. Велт и соавт. представили классификацию трех клинических форм старения яичников, согласно которой полной форме ПНЯ предшествуют **окультная** (скрытая) и **биохимическая** (начальная) стадии.

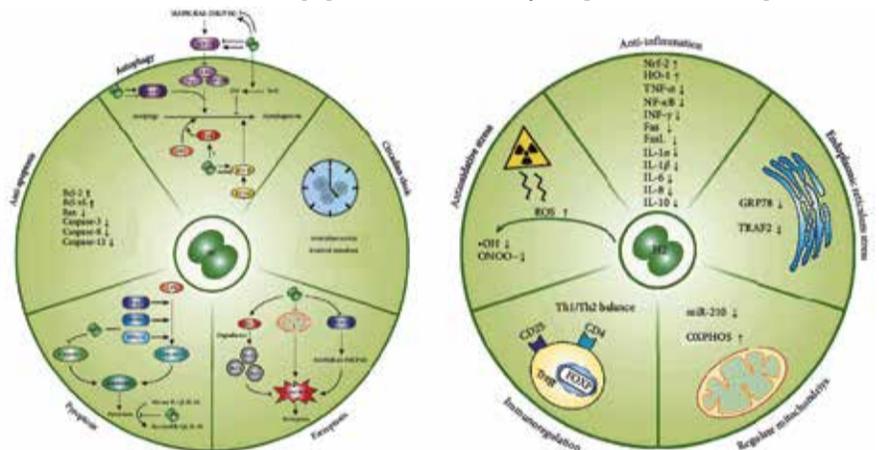
При скрытой (окультной) форме ПНЯ при нормальных уровнях ФСГ уже отмечается почти 6-кратное статистически достоверное \downarrow уровня АМГ по сравнению с нормой.

В дальнейшем при начальной и полной формах ПНЯ уровень АМГ продолжает снижаться, а уровень ФСГ увеличивается.

Таким образом, клинко-гормональная оценка функции яичников у женщин до 40 лет с учетом уровня АМГ позволяет выявлять не только финальную стадию заболевания, но и начальные проявления снижения овариального резерва, характерные для ранних форм ПНЯ, включая скрытую (окультную) форму.

С целью нормализации гипоталамо-гипофизарно-яичниковых взаимоотношений, снижения уровней ФСГ, достижения физиологических концентраций эстрадиола и стимуляции функции яич-

Биологические эффекты молекулярного водорода



H_2 проявляет селективную антиоксидантную и противовоспалительную активность. H_2 селективно ингибирует OH \cdot и ONOO \cdot , активирует NRF-2 и HO-1.

H_2 подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов (TNF- α , NF- κ B, INF- γ , Fas, FasL, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и IL-10).

H_2 снижает miR-210 и активирует OXPHOS в митохондриях. H_2 увеличивает количество клеток CD4 + CD25 + Foxp3 + Treg и поддерживает баланс Th1/Th2.

Показатели оксидативного стресса

| Параметры | Пациентка М | Норма |
|-----------------------------|-------------|-----------------|
| Уровень антиоксидантов | 0,54 | >1 |
| Уровень свободных радикалов | 457 | <300 |
| Малоновый диальдегид | 4,12 | 2,31 \pm 0,68 |

ников и улучшения качества яйцеклеток за счет снижения окислительного стресса была назначена ЗГТ в комбинации с антиоксидантной терапией.

Лечение

Пациентке был рекомендован фемостон 2/10 в сочетании с молекулярным водородом по 600 мл в сутки ежедневно в течение 6-ти месяцев.

Клинко-лабораторная классификация старения яичников Welt al. (2008)

| Клиническая форма | Менструации | Фертильность | ФСГ | АМГ |
|---------------------|------------------------------|--------------|--------------------------|--------------|
| Норма | Регулярные | N | N | N |
| Скрытая (окультная) | Регулярные | \downarrow | N | \downarrow |
| Биохимическая | Регулярные | \downarrow | \uparrow | \downarrow |
| ПНЯ | Нерегулярные или отсутствуют | Бесплодие | \uparrow (>40 мМЕд/мл) | \downarrow |

Уровни ФСГ и АМГ при последовательных формах формирования ПНЯ

| Параметры | Группа сравнения (n=58) | Скрытая форма (n=34) | Начальная форма (n=46) | Полная форма (n=52) | p-значения *, тест Данна |
|---------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|---|
| ФСГ (мМЕд/мл) | 6,99 [5,89; 8,28] | 8,88 [7,05; 10,65] | 19,9 [16,6; 26,0] | 90,9 [62; 106] | $p_{1-2}=0,46$ $p_{1-3,4}<0,001$ $p_{2-3,4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$ |
| АМГ (нг/мл) | 4,15 [2,90; 6,00] | 0,65 [0,30; 0,99] | 0,14 [0,12; 0,3] | 0,13 [0,08; 0,14] | $p_{1-2,3,4}<0,001$ $p_{2-3}=0,028$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,57$ |

| Показатели | До лечения | 3 месяца лечения |
|-------------|------------|------------------|
| ФСГ мМЕд/мл | 18,2 | 7,4 \downarrow |
| АМГ нг/мл | 0,34 | 0,31 |
| КАФ | 10 | 9 |

На 4-м месяце комплексной терапии у пациентки самостоятельно наступила беременность, протекала без осложнений.

28 апреля 2020 г в Центре было проведено кесарево сечение, родилась живая доношенная девочка массой тела 3490 г., рост – 52. Апгар 8/9.

Всего пролечены 134 пациентки с ПНЯ: Монотерапия ЗГТ – 94 пациентки;

Комбинированная терапия ЗГТ + молекулярный водород – 40 пациенток.

Беременность наступила у 8 из 134 пациенток с ПНЯ!

На монотерапии ЗГТ частота наступления беременности – 1,1 % (1/94).

На комбинированной лечении – ЗГТ+молекулярный водород частота наступления беременности составила 17,5% (7/40) пациенток.

Беременность за счет собственных гамет наступила только у пациенток с начальными формами ПНЯ.

При полной форме ПНЯ беременность не наступила ни в одном случае независимо от вида проводимой терапии.

Клинический случай

Пациентка М. 38 лет обратилась в отделение гинекологической эндокринологии в январе 2019 г.

Жалобы: на бесплодие в течение 3 лет, укорочение ритма менструации в рамках его регулярности, периодическое появление фолликулярных кист яичников.

Менархе – с 10 лет, менструации по 4–5 дней через 28 дней, обильные. Менструальный цикл регулярный до 36 лет. Половая жизнь с 24 лет нерегулярная, с 35 лет в браке, от беременности не предохранялась.

Репродуктивная функция:

Беременность – 0.

Гинекологические заболевания и операции: В 2017 г. – лапароскопия,

миомэктомия, без вскрытия полости матки + гистероскопия с удалением полипа цервикального канала. Гистологическое заключение: лейомиома матки, железисто-фиброзный полип.

Перенесенные заболевания: коревая краснуха, редкие ОРВИ, травм и операций помимо гинекологических не было.

Наследственность – менопауза у мамы в 43 года.

Анамнез заболевания

С 36 лет на фоне регулярного ритма менструаций стала отмечать укорочение цикла до 24 дней, уменьшение объема менструальной кровопотери, появление фолликулярных кист яичников, которые спонтанно регрессировали, а также отсутствие беременности на протяжении 3 лет при регулярной половой жизни без предохранения.

С 37 лет также отмечает незначительную сухость во влагалище, снижение либидо, нарушение концентрации внимания, раздражительность, депрессию. Какую-либо гормональную терапию не получала.

Результаты обследования по месту жительства:

УЗИ органов малого таза (2018) – на 7 день МЦ – матка 5x3,2x5,0 см. Миома матки – 1,0 см, М-эхо – 0,6 см. Объем левого яичника – 3 см³, объем правого яичника – 5 см³. В обоих яичниках лоцируются мелкие фолликулы.

ФСГ – 11,2 мМЕд/мл, пролактин – 314 мМЕд/мл, эстрадиол – 215 пг/мл.

Гистеросальпингография – маточные трубы проходимы с обеих сторон.

Заключение андролога: сперма фертильна для естественного зачатия

Предварительный диагноз – подозрение на снижение овариального резерва. Бесплодие 1. Миома матки малых размеров (консервативная миомэктомия в анамнезе).

Результаты обследования в Центре:

• Гормональный профиль:

АМГ – 0,34 нг/мл
ФСГ – 18,2 мМЕд/мл
ЛГ – 11 мМЕд/мл
Пролактин 384 мМЕд/мл
Тестостерон св – 1,0 пг/мл
ТТГ – 1,2 мМЕд/мл
АТ ТГ и ТПО – 10 МЕ/мл

• Экспертное УЗИ органов малого таза (проф. Гус А.И.) на 5-й день МЦ – матка 4,8x3,6x5,1 см по задней стенке субсерозный миоматозный узел диаметром 1,1 см, М-эхо – 0,34 см. **Объем левого яичника – 1,5 см³, в нем 3 антральных фолликула, объем правого яичника – 4,5 см³ содержит 7 антральных фолликулов во всем объеме (КАФ=10).**

• Допплерометрия интраовариального кровотока (3D) – Индекс васкуляризации (VI) – 11,2%. Индекс скорости кровотока (FI) – 37,6.

• Ген FMR 1 - число CGG повторов – 32/42. (серая зона)

Диагноз: Начальная стадия преждевременной недостаточности яичников (молекулярно-генетическая форма). Миома матки малых размеров (консервативная миомэктомия в анамнезе). Бесплодие 1.

По результатам гормонального обследования и данных 3D УЗИ вычислен «Овариальный возраст» OvAge (Venturella et. al.)

OvAge=48.05-3.14*АМГ+0.07*ФСГ-0.77*КАФ-0.11*FI+0.25*VI+0.1*АМГ*КАФ+0.02*ФСГ*КАФ

Данные для вычисления овариального возраста:

- АМГ – 0,34 нг/мл
- ФСГ – 18,2 мМЕд/мл
- КАФ = 10 фолликулов
- Индекс васкуляризации (VI) – 11,2%.

Индекс скорости кровотока (FI) – 37,6.

Овариальный возраст = 45,3 года
Хронологический возраст = 38 лет

Заключение. Превышение овариального возраста над хронологическим составило 7,3 года, что свидетельствует об ускоренном снижении овариального резерва и преждевременном старении яичников.

НОВОСТИ

Эксперты по безопасности Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) рекомендовали отменить регистрацию улипристала ацетата по одному из показаний – при миоме матки. Решение не затрагивает применения препарата в качестве средства экстренной контрацепции.

Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (PRAC) в составе EMA подтвердил, что применение улипристала ацетата в дозировке 5 мг для лечения миомы матки может вызывать повреждение печени, вплоть до необходимости трансплантации. Информация размещена на сайте регулятора.

Как отмечает комитет, какие из пациентов с миомой матки наиболее подвержены риску и какие меры могут его снизить, установить не удалось. В связи с этим PRAC сделал вывод о том, что для улипристала ацетата риски применения превышают пользу и препарат далее не должен находиться на рынке Евросоюза. Рекомендация направлена в Комитет по лекарственным препаратам медицинского применения (CHMP) для дальнейшего рассмотрения.

Рекомендация не распространяется на улипристала ацетат как на средство экстренной контрацепции для однократного приема, указывается в сообщении. Анализ не выявил рисков повреждения печени при таком применении препарата.

Улипристала ацетат получил европейскую регистрацию для лечения умеренных и тяжелых симптомов миомы матки в 2012 г. Препарат применялся в течение



3 месяцев до операции по удалению опухоли и у некоторых женщин – более продолжительно.

В марте этого года PRAC инициировал пересмотр данных по безопасности улипристала ацетата. На время процедуры по рекомендации комитета назначение препарата новым пациентам с миомой матки было временно приостановлено на территории Европейского Союза.

Преждевременная смерть чаще наблюдалась у женщин с длинным и нерегулярным менструальным циклом

Длинный или нерегулярный менструальный цикл в подростковом и взрослом возрасте повышает риски умереть до 70 лет, считают американские исследователи. По мнению экспертов, характеристики менструального цикла следует включить в основные показатели здоровья женщин.

Женщины с длинным или нерегулярным менструальным циклом имеют повышенный риск преждевременной смерти, особенно когда нарушения цикла длительно

присутствуют в подростковом и взрослом возрасте, пишут ученые в The BMJ. Такие выводы получены на основе данных американского исследования Nurses' Health Study II за 1993–2017 гг.

В ходе исследования о характере менструальных циклов сообщили почти 80 тыс. женщин, изначально без ССЗ, диабета и онкологических заболеваний; 1975 из них умерли до наступления 70 лет, в том числе 894 – от рака и 172 – от сердечно-сосудистых патологий.

При нерегулярных циклах увеличение рисков преждевременной смерти наблюдалось во всех возрастных группах: 14–17, 18–22 и 29–46 лет. Сходным образом риски увеличивались при продолжительности цикла 40 дней и более у женщин 18–22 и 29–46 лет. Кроме того, риски в этих группах несколько увеличивало курение, заметили авторы статьи.

Связь преждевременной смерти и нарушений цикла сохранялась даже после исключения женщин с гирсутизмом, эндометриозом и миомой матки, пишут исследователи. По мнению ученых, это говорит о том, что обнаруженная взаимосвязь не была обусловлена синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и другими гинекологическими заболеваниями. Как выяснилось, наиболее сильной была взаимосвязь с сердечно-сосудистой смертностью.

Как отмечают авторы, Американская академия педиатрии (AAP) и Американская коллегия акушерства и гинекологии (ACOG) и ранее призывали рассматривать менструальный цикл как один из важнейших показателей здоровья подростков. Результаты нового исследования предполагают, что характеристики цикла могут служить независимым индикатором общего состояния здоровья на протяжении всего репродуктивного возраста.

Пациенты с ГМП в 2 раза более привержены лечению, если принимают БЕТМИГУ, а не М-холинолитики¹

Это её 10^й поход по магазинам, с тех пор как она стала принимать Бетмигу*

СНИЖЕНИЕ ЦЕНЫ
С НОЯБРЯ 2020 г.**

-30%



Бетмига
мирабегрон

Пациенты продолжают лечение, лечение продолжает работать

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА БЕТМИГА

Регистрационный номер: ПП-002851. **Торговое наименование препарата:** Бетмига. **Международное непатентованное наименование (МНН):** Мирабегрон. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** Симптоматическое лечение недержания мочи, учащённого мочеиспускания и/или ургентных позывов к мочеиспусканию, которые присутствуют у взрослых пациентов с синдромом гиперреактивного мочевого пузыря (ГМП). **Противопоказания:** •Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ. •Возраст менее 18 лет ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности. •Беременность и период грудного вскармливания. •Терминальная стадия почечной недостаточности (рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²) или пациенты, которым показано проведение гемодиализа. •Тяжёлая стадия почечной недостаточности (рСКФ 15–29 мл/мин/1,73 м²) при одновременном применении сильных ингибиторов изофермента СYP3A. •Тяжёлая стадия почечной недостаточности (класс С по шкале Чайлда – Пью). •Тяжёлая неконтролируемая артериальная гипертензия, определяемая как систолическое давление ≥ 180 мм рт. ст. и/или диастолическое давление ≥ 110 мм рт. ст. •Умеренная стадия почечной недостаточности (класс В по шкале Чайлда – Пью) при одновременном применении сильных ингибиторов изофермента СYP3A. **С осторожностью:** Пациенты с почечной недостаточностью. Применение препарата Бетмига не изучалось у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²) или необходимости в гемодиализе), в связи с чем данный препарат не рекомендуется к применению у данной популяции пациентов. Данные о применении препарата у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек ограничены (рСКФ 15–29 мл/мин/1,73 м²), на основании результатов фармакокинетического исследования в данной популяции рекомендовано снижение дозы до 25 мг. Лекарственный препарат Бетмига не рекомендуется к применению у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек (рСКФ от 15 до 29 мл/мин/1,73 м²), одновременно применяющих мощные ингибиторы СYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Пациенты с печёночной недостаточностью. Применение препарата Бетмига не изучалось у пациентов с тяжёлым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлда – Пью), в связи с чем он не рекомендуется к применению у данной популяции пациентов. Лекарственный препарат Бетмига не рекомендуется к применению у пациентов с тяжёлым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлда – Пью), одновременно применяющих мощные ингибиторы СYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Пациенты с артериальной гипертензией. Мирабегрон способен повышать артериальное давление. Артериальное давление следует измерять перед началом и периодически во время лечения мирабегроном, особенно у пациентов с артериальной гипертензией. Данные относительно применения препарата Бетмига у пациентов с артериальной гипертензией 2-й стадии (систолическое артериальное давление ≥ 160 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление ≥ 100 мм рт. ст.) ограничены. Пациенты с врождённым или приобретённым удлинением интервала QT. Мирабегрон в терапевтических дозах не продемонстрировал клинически значимого удлинения интервала QT в рамках проводимых исследований. Однако поскольку пациенты, принимающие препараты, которые могут пролонгировать удлинение интервала QT, не принимали участие в указанных исследованиях с применением мирабегрона, то и влияние на такие категории пациентов неизвестно. Этим категориям пациентов необходимо принимать мирабегрон с осторожностью. Пациенты с инфравезикулярной обструкцией и пациенты, принимающие м-холиноблокаторы для лечения ГМП. По времени регистрационного наблюдения применения мирабегрона у пациентов с инфравезикулярной обструкцией (ИВО) и у пациентов, принимающих м-холиноблокаторы для лечения ГМП, были отмечены случаи задержки мочи. Контролируемое клиническое исследование безопасности у пациентов с ИВО не обнаружило увеличения случаев задержки мочи у пациентов, получающих препарат Бетмига, тем не менее применение препарата Бетмига должно осуществляться с осторожностью для пациентов с клинически значимой ИВО. Препарат Бетмига также должен применяться с осторожностью пациентами, уже принимающими м-холиноблокаторы для лечения ГМП. **Способ применения и дозы.** Взрослые (≥ 18 лет), в т.ч. пожилые. По 50 мг один раз в сутки внутрь, запивая жидкостью, независимо от времени приёма пищи. Таблетка должна быть принята целиком, её нельзя разжевывать, так как это может повлиять на пролонгированное высвобождение активного вещества. Пациенты с почечной и печёночной недостаточностью. В следующей таблице приведены рекомендованные ежедневные дозы для пациентов, страдающих почечной или печёночной недостаточностью, при наличии или отсутствии ингибиторов изофермента СYP3A. Почечная недостаточность. 1. Лёгкая степень: без ингибитора – 50 мг, с ингибитором – 25 мг. Средняя степень: без ингибитора – 50 мг, с ингибитором – 25 мг. Умеренная степень: без ингибитора – 25 мг, с ингибитором – не рекомендуется. 2. Тяжёлая степень: без ингибитора – 50 мг, с ингибитором – 25 мг. Умеренная степень: без ингибитора – 25 мг, с ингибитором – не рекомендуется. 1. Лёгкая степень: рСКФ 60 – 89 мл/мин/1,73 м²; средняя степень тяжести: рСКФ 30 – 59 мл/мин/1,73 м²; тяжёлая степень: рСКФ 15 – 29 мл/мин/1,73 м². 2. Лёгкая степень: класс А по шкале Чайлда – Пью; средняя степень тяжести: класс В по шкале Чайлда – Пью. **Побочное действие:** Наиболее частыми побочными реакциями, зарегистрированными в ходе 12-недельных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований 3-й фазы у пациентов, получающих мирабегрон в дозе 50 мг, являются тахикардия и инфекции мочевых путей. У пациентов, получающих мирабегрон в дозе 50 мг, частота тахикардии достигала 1,2%. У 0,1% пациентов, получающих мирабегрон в дозе 50 мг, развитие тахикардии послужило причиной досрочного прекращения участия в исследовании. У пациентов, получающих мирабегрон в дозе 50 мг, частота развития инфекции мочевых путей достигала 2,9%. Развитие инфекции мочевых путей не послужило причиной досрочного прекращения участия в исследовании ни у одного из пациентов, получающих мирабегрон в дозе 50 мг. Серьёзные нежелательные реакции включали в себя фибрилляцию предсердий (0,2%). В ходе долгосрочного (1 год) исследования с активным контролем (препарат контроля – м-холиноблокатор) были зарегистрированы побочные реакции, сходные по виду и частоте с реакциями, зарегистрированными во время 12-недельных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований 3-й фазы. Таблица с данными о побочных реакциях. В следующей таблице представлены побочные реакции, зарегистрированные во время лечения мирабегроном в рамках трёх 12-недельных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований 3-й фазы. Частота побочных реакций определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\leq 1/100$), нечасто ($\leq 1/1000$), редко ($\leq 1/10000$), очень редко ($\leq 1/10000$), неизвестно (не может быть оценено на основе

имеющихся данных). В рамках каждой группы реакции перечислены по мере снижения степени серьёзности. **Инфекции и инвазии:** часто – инфекция мочевыводящих путей; нечасто – вагинальная инфекция, цистит. **Нарушения со стороны органа зрения:** редко – отёк века. **Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:** часто – тахикардия; нечасто – ощущение сердцебиения, фибрилляция предсердий. **Нарушения психики:** неизвестно – бессонница*, спутанное сознание*. **Нарушения со стороны нервной системы:** часто – головокружение*, головная боль*. **Нарушения со стороны сосудов:** очень редко – гипертонический криз*. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** часто – тошнота*, запор*, диарея*, нечасто – диспепсия, гастрит; очень редко – отёк губ. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** редко – задержка мочи*. **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:** нечасто – крапивница, сыпь, макулезная сыпь, папулезная сыпь, зуд; редко – лейкоцитокластический васкулит, пурпура, ангионевротический отёк*. **Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:** нечасто – припухание суставов. **Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы:** нечасто – вульвовагинальный зуд. Отклонения от нормы, выявленные в лабораторных исследованиях: нечасто – повышение артериального давления, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности аланинаминотрансферазы. **Обнаружено во время пострегистрационного применения. Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Данные исследований *in vitro*. Мирабегрон является умеренным и зависящим от времени ингибитором изофермента СYP2D6 и слабым ингибитором изофермента СYP3A. В высоких концентрациях мирабегрон ингибировал транспорт лекарственных препаратов, осуществляемый за счёт Р-гликопротеина. Данные исследований *in vivo*. Полиморфизм изофермента СYP2D6. Генетический полиморфизм изофермента СYP2D6 оказывает минимальное влияние на среднюю концентрацию мирабегрона в плазме крови. Хотя взаимодействие мирабегрона с ингибиторами изофермента СYP2D6 не изучено, теоретически его не ожидается. У пациентов, принимающих ингибиторы изофермента СYP2D6, а также у пациентов с замедленным метаболизмом субстратов изофермента СYP2D6 необходимости в коррекции дозы мирабегрона нет. **Межлекарственные взаимодействия.** Большинство межлекарственных взаимодействий было изучено при использовании 100 мг мирабегрона в форме таблеток с контролируемым высвобождением (ОКАС). В исследовании взаимодействия мирабегрона с метопрололом и метформоном использовали мирабегрон с немедленным высвобождением в дозе 160 мг. Клинически значимые взаимодействия между мирабегроном и лекарственными средствами, которые ингибируют, активируют или являются субстратом одного из изоферментов СYP или переносчиков, не ожидаются, за исключением ингибирующего влияния мирабегрона на метаболизм субстратов изофермента СYP2D6. Влияние на ингибиторы ферментов. Концентрация мирабегрона (площадь под кривой «концентрация-время» – ППК) увеличилась в 1,8 раза под влиянием сильного ингибитора изофермента СYP3A4-р ketoконазола у здоровых добровольцев. Коррекция дозы мирабегрона не требуется при совместном приёме с ингибиторами изофермента СYP3A или Р-рр. Однако у пациентов, страдающих лёгкой или умеренной почечной недостаточностью (рСКФ 30 – 89 мл/мин/1,73 м²) или лёгкой почечной недостаточностью (класс А по шкале Чайлда – Пью), принимающих также сильные ингибиторы изоферментов СYP3A, как итраконазол, ketoконазол, ритонавир и кларитромицин, рекомендуемая ежедневная доза мирабегрона составляет 25 мг независимо от приёма пищи. Влияние на индукторы ферментов. Вещества, индуцирующие изоферменты СYP3A или Р-рр, снижают концентрацию мирабегрона в плазме. Корректировки дозы не требуется при приёме мирабегрона вместе с терапевтическими дозами рифампицина или других индукторов изоферментов СYP3A или Р-рр. Влияние мирабегрона на препараты, метаболизируемые изоферментом СYP2D6. У здоровых добровольцев мирабегрон умеренно ингибирует изофермент СYP2D6, активность которого восстанавливается через 15 дней после прекращения приёма мирабегрона. Ежедневный приём мирабегрона привёл к увеличению Сmax на 90% и ППК на 229% для одной дозы метопролола. Ежедневный приём мирабегрона привёл к увеличению Сmax на 79% и ППК на 241% для одной дозы дезипрамина. Следует с осторожностью назначать мирабегрон в сочетании с препаратами, обладающими узким терапевтическим индексом, и препаратами, которые в значительной степени метаболизируются изоферментом СYP2D6, например тироридином, препаратами для лечения аритмии (тип 1С (например, флекаинид, пропафенон) и трициклическими антидепрессантами (например, имипрамин, дезипрамин)). Мирабегрон также следует принимать с осторожностью при совместном приёме с препаратами, которые метаболизируются изоферментом СYP2D6 и доза которых подлежит индивидуальной корректировке. Влияние мирабегрона на препараты, транспортируемые белком-переносчиком (Р-рр). Мирабегрон является слабым ингибитором белка Р-рр. Мирабегрон способен увеличивать Сmax и ППК на 29% и 27% соответственно при приёме дигоксина здоровыми добровольцами. Для пациентов, которые начинают принимать мирабегрон и дигоксин одновременно, дигоксин подлежит приёму в наименьшей дозе. При этом необходим мониторинг концентрации дигоксина в крови и подбор дальнейшей эффективной дозы дигоксина по результатам контрольных анализов. Потенциал ингибирования белка Р-рр мирабегроном следует принимать во внимание при назначении мирабегрона совместно с препаратами, транспортируемыми белками Р-рр, например дабигатраном. Другие формы взаимодействия. Клинически значимых взаимодействий при совместном приёме мирабегрона с кофеином, тамсулозином, варфаринном, метформоном или комбинационными оральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол и левоноргестрел, выявлено не было. Корректировки дозы не требуется. Усиление влияния мирабегрона при совместном приёме с другим препаратом выражается в увеличении частоты пульса. **Особые указания.** Пациенты с артериальной гипертензией. Препарат Бетмига может повышать артериальное давление. Рекомендуется измерять артериальное давление до начала лечения и периодически во время лечения Бетмигой, особенно у пациентов, страдающих артериальной гипертензией. Поскольку исследования с препаратом Бетмига у пациентов с неконтролируемой тяжёлой артериальной гипертензией (систолическое артериальное давление ≥ 180 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление ≥ 110 мм рт. ст.), не проводилось, поэтому препарат не рекомендуется к применению у этой категории пациентов. Имеются только ограниченные данные относительно применения препарата Бетмига у пациентов, страдающих гипертензией 2-й стадии (систолическое артериальное давление ≥ 160 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление ≥ 100 мм рт. ст.). Фертильность. В исследованиях на животных влияния мирабегрона на фертильность не выявлено. Не установлено, влияет ли мирабегрон на фертильность у человека.

*С полным текстом инструкции по медицинскому применению можно ознакомиться на сайте www.girls.rosminzdrav.ru.

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16, тел. +7(495) 737-07-56

 **astellas**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

* Вывод сделан на основании возможности длительного соблюдения рекомендованной терапии пациентами с ГМП, что подтверждено данными ретроспективного наблюдательного исследования. Sharple C.R., et al. Eur. Urol. 2017; 72: 389–99. ** Снижение цены АО «Астеллас Фарма» для своих прямых оптовых покупателей (дистрибьюторов продукции). 1. Sharple C.R., et al. Eur. Urol. 2017; 72: 389–99. Приверженность пациентов терапии мирабегроном в сравнении с антиму斯卡риновыми препаратами у пациентов с ГМП: данные ретроспективного наблюдательного исследования в Великобритании в клинической практике, при участии 21 996 пациентов старше 18 лет, в период с 1 мая 2013 по 29 июня 2014 г. Информация для специалистов здравоохранения.

BET_2020_0053_RU_DEC_2020_POSTSCRIPTUM

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ