

2. Доля преждевременных родов в перинатальных центрах // Единая межведомственная информационная статистическая система: сайт. URL: <https://fedstat.ru/indicator/59685>: (дата обращения: 21.02.2022).

3. Артымук Н.В., Елизарова Н.Н. Факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек у женщин с преждевременными родами в Кемеровской области // Фундам. и клин. медицина. - 2016. - № 2. - С. 6-11.

4. Влияние полиморфизма гена ADRB2 на развитие преждевременных родов у женщин разных этнических групп / Г.Ф. Проклова [и др.] // Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева. - 2020. - Т.7., №3. - С. 116-119.

5. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд., перераб. и доп. / под ред. Г. М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1024 с.

6. Статистический ежегодник Курской области 2021: Стат.сб. Курск: Курскстат, 2021. 424 с.

Сведения об авторах

А.А. Ванина – студент

М.В. Орехова – ассистент

О.Ю.Иванова – доктор медицинских наук

Information about the authors

A.A. Vanina - student

M.V. Orekhova - assistant

O.Yu. Ivanova - Doctor of Science (Medicine)

УДК: 618.1

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОСЛЕДСТВИЙ ЗАМЕНЫ КОМБИНАЦИИ ГОРМОНОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМENOПАЗУЗЕ

Анастасия Александровна Гагельганц¹, Юлия Константиновна Гладышева², Полина Алексеевна Рябкова³, Максим Александрович Звычайный⁴, Анна Валерьевна Воронцова⁵, Марина Владимировна Коваль⁶

¹⁻⁶ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет"

Минздрава России, Екатеринбург, Россия

¹gagelgants.anastasiya@gmail.com

Аннотация

Введение. В соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями по назначению менопаузальной гормональной терапии (МГТ) к выбору препаратов предъявляются достаточно серьезные требования, позволяющие индивидуализировать данный вариант терапии в связи с тем, что различные комбинации гормональных компонентов (по дозам, составляющим, путям введения) могут оказывать различное системное влияние. **Цель исследования** - провести клинический анализ состояния женского организма при смене гормональных препаратов в постменопаузе. **Материалы и методы.** Было проведено кросс-секционное исследование с участием 14 пациенток в

постменопаузе, у которых потребовалась внеплановая смена длительно применяемого препарата МГТ в связи с его отсутствием в аптечной сети. Использовался клинический метод, анкетирование по шкале Грина, аналитический и статистический методы с использованием программы StatTech v. 2.6.5. **Результаты.** При смене препарата у трети пациенток возобновились менопаузальные симптомы; и, хотя тяжесть климактерического синдрома по шкале Грина не увеличилась, было отмечено увеличение максимального балла по данной шкале, а также статистически значимые связи смены препарата с рядом отклонений (в том числе, приливы жара, потливость, набор веса). **Обсуждение.** В доступной литературе есть данные об индивидуализации и адаптации МГТ при ее неэффективности или наличии побочных эффектов, но мы не нашли работ, подобных нашему исследованию, показывающих последствия смены препарата МГТ без обоснований со стороны состояния женского организма. **Выводы.** Смена подходящего для женщины препарата МГТ может привести к ухудшению состояния пациентки и появлению побочных эффектов, даже не смотря на соответствие дозы эстрогенов в новых препаратах и прежних путях введения гормонов. **Ключевые слова:** постменопауза, климактерический синдром, менопаузальная гормональная терапия.

CLINICAL ANALYSIS OF OPTIONS FOR REPLACING MENOPAUSAL HORMONE THERAPY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Anastasia A. Gagelgants¹, Julia K. Gladysheva², Polina A. Ryabkova³, Maxim A. Zvychainyi⁴, Anna V. Vorontsova⁵, Marina V. Koval⁶

¹⁻⁶Ural state medical university Yekaterinburg, Russian

¹gagelgants.anastasiya@gmail.com

Abstract

Introduction. According to the international and Russian clinical guidelines for menopausal hormone therapy (MHT), the choice of drugs is quite serious, allowing individualization of this therapy option due to the fact that different combinations of hormonal components (by doses, components, routes of administration) can have different systemic effects. **The aim of the study** - to carry out a clinical analysis of the state of a woman's body when changing hormonal drugs in the postmenopause. **Materials and methods.** A cross-sectional study was conducted involving 14 postmenopausal female patients who required an unplanned change of long-acting MHT drugs due to their unavailability in the pharmacy network. We used clinical method, Green's scale questionnaire, analytical and statistical methods using StatTech v. 2.6.5. **Results.** Menopausal symptoms resumed in a third of the patients when the drugs were changed; and, although the severity of menopausal syndrome did not increase on the Green scale, an increase in the maximum score on this scale was noted, as well as statistically significant associations of changing the drugs with a number of abnormalities (including hot flashes, sweating, weight gain). **Discussion.** The available literature contains data on individualization and adaptation of MHT when it is ineffective or has side effects, but we did not find any papers similar to our study showing the consequences of changing MHT medication without justification

from the female body condition at all. **Conclusions.** Changing the MHT medication suitable for a woman can lead to a worsening of the patient's condition and side effects, even though the estrogen dose of the new medication and the former routes of hormone administration are consistent.

Keywords: postmenopause, menopausal syndrome, menopausal hormone therapy.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями по назначению менопаузальной гормональной терапии (МГТ) к выбору препаратов предъявляются достаточно серьезные требования, позволяющие индивидуализировать данный вариант терапии в связи с тем, что различные комбинации гормональных компонентов (по дозам, составляющим, путям введения) могут оказывать различное системное влияние. Так же в различные промежутки времени от старта МГТ может возникнуть потребность в замене уже применяемого препарата, обусловленная состоянием пациентки, но, с другой стороны, она может быть, к сожалению, и вынужденной, в силу политических и экономических соображений. В 2021 году (с апреля по сентябрь) мы столкнулись с временным исчезновением на фармацевтическом рынке комбинированного гормонального препарата для непрерывной МГТ, содержащего 1 мг 17 β -эстрадиол и 2 мг дроспиренона (временные перерывы в поставках были обусловлены ограниченными возможностями глобальной сети поставок компании БАЙЕР, а не связаны с вопросами качества, эффективности или безопасности данных лекарственных препаратов). Вследствие чего, таким пациенткам потребовалась замена препарата МГТ. Сложность заключается в подборе МГТ у пациенток, длительно принимающих лекарственный препарат с положительным эффектом, а также в вероятности возникновения побочных эффектов у этих женщин в связи со сменой препарата.

Цель исследования - провести клинический анализ состояния женского организма в постменопаузе при смене препаратов МГТ, обусловленной отсутствием этих препаратов в аптечной сети.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено кросс-секционное исследование на базе МАУЗ СО ГKB №40 КДП АКО ЭЦ. Было обследовано 14 пациенток 54(0,91) лет в постменопаузе, получавших первоначально в течение более 1 года в качестве МГТ пероральную комбинацию 1 мг 17 β -эстрадиол и 2 мг дроспиренона; но в связи с исчезновением данного препарата из аптечной сети вынужденные принимать другие пероральные гормональные препараты, подходящие для женщин в постменопаузе: 9 пациенток – комбинацию 1 мг 17 β -эстрадиол и 5 мг дидрогестерона, 5 пациенток – 2,5 мг тиболона (на момент исследования средняя продолжительность приема другого препарата составляла 6,3 месяца).

В исследование были включены женщины в естественной постменопаузе (стадии репродуктивного старения +1b или +1c по классификации STRAW+10), которые принимали Анжелик более 1 года (абсолютные противопоказания для назначения МГТ отсутствовали). Критерии исключения: женщины, имеющие другие этапы старения репродуктивной системы (по классификации

STRAW+10) или женщины, которых невозможно классифицировать по стадиям старения репродуктивной системы в соответствии со STRAW+10, постоянный прием лекарственных препаратов, кроме МГТ; противопоказания для приема препаратов МГТ (в соответствии с клиническими рекомендациями «Менопауза и климактерическое состояние у женщин»).

Использовался клинический метод, который включал в себя сбор жалоб, оценку наличия и выраженности менопаузальных нарушений на основании Шкалы Грина, общий и гинекологический осмотр пациентов, оценка параметров контроля приема МГТ (в соответствии с клиническими рекомендациями «Менопауза и климактерическое состояние у женщин»).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.5 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При замене комбинации 1 мг 17β-эстрадиол и 2 мг дроспиренона в качестве МГТ на другие сочетания гормональных компонентов (9 пациенток – комбинация 1 мг 17β-эстрадиол и 5 мг дидрогестерона, 5 пациенток – 2,5 мг тиболона) у некоторых женщин возобновились или впервые возникли симптомы – жалобы на приливы (у 1 пациентки (7,1%)), ночную потливость (у 1 обследованной (7,1%)), снижение либидо (у 1 женщины (7,1%)), появление сухости во влагалище и диспареунии (у 1 обследованной (7,1%)). При анализе появления отдельных менопаузальных симптомов при смене препарата МГТ были установлены следующие статистически значимые различия: увеличение частоты симптома "плаксивость" ($p = 0,030$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона); увеличение частоты симптома "приливы" ($p = 0,030$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона), увеличение частоты симптома "ночная потливость" ($p = 0,030$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). При оценке общей степени тяжести менопаузальных расстройств по шкале Грина после смены препарата у 11 (78,5%) пациенток степень проявления симптомов расценивалась как слабая (до 11 баллов включительно), но при этом, по сравнению с исходным состоянием, максимальный балл увеличился до 7. В итоге, переход на другой препарат МГТ сопровождался увеличением общего значения баллов по шкале Грина с 1,2(0,33) до 1,86(0,61) (парный t-критерий Стьюдента равен 0,889), хотя и статистически не значимым ($p=0,390$).

Необходимо отметить, что появление новых симптомов или утяжеление прежней симптоматики отметили 6 (42,9%) обследованных и лишь у 2 женщин (14,3%) на фоне смены препарата было стабильное состояние.

Таблица 1

Динамика менопаузальных симптомов (по шкале Грина)

Показатели	До МГТ n= 14	На фоне комбинации 1 мг 17β-эстрадиол и 2 мг дроспиренона n= 14	Смена препарата n= 14
Общий балл по шкале Грина, M(SD)	7,8(1,36)	1,2(0,35)*	1,86(0,63)*
Слабое степень тяжести, %		75	75
Средняя степень тяжести, %	14,3	0	0
Тяжелое течение, %	85,7	0	0
Исчезновение менопаузальных симптомов при смене препарата, %			35,7
Появление новых симптомов или утяжеление прежней симптоматики, %			42,9
Стабильное состояние, %			14,3

Примечание: * - различия между данным результатом и результатом до назначения МГТ статистически значимы ($p < 0,05$)

ИМТ до назначения МГТ составил 24,2(0,93) кг/м², на фоне применения комбинации 1 мг 17β-эстрадиол и 2 мг дроспиренона снизился до 23,9(0,9) кг/м² и в результате смены препарата вернулся к значениям на момент старта МГТ (24,5(0,92) кг/м²). В результате, ИМТ увеличился в 6 (42,9%) случаях, что сопровождалось развитием ожирения 1 степени у одной (7,1%) обследованной. Следует отметить, что смена препарата МГТ сопровождалась статистически значимым ($p = 0,027$) (используемый метод: критерий Фридмана) появлением такой жалобы, как «прибавка веса».

При смене препарата МГТу ряда пациенток появились побочные эффекты в виде мастодинии (у 1 женщины (7,1%)) и скудные кровянистые выделения из влагалища (у 2 обследованных (14,3%)). Следует отметить, что данные побочные эффекты отсутствовали при исходном назначении комбинации 1 мг 17β-эстрадиол и 2 мг дроспиренона; а величина толщины эндометрия не имела статистически значимых различий на фоне комбинации ((3,27(0,25) мм) и после

приема других вариантов МГТ ((3,36(0,21) мм). Кроме того, у одной пациентке было зафиксировано повышение АД до 165/100 мм.рт.ст. при исходном АД 126/75 мм.рт.ст., что потребовало обращения к врачу-терапевту и назначения корректирующей терапии.

В целом, при оценке значимости различий исходов (наличие жалоб) в зависимости от перевода на другой гормональный препарат было установлено значение критерия Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие 3,643 (уровень значимости 0,057), при этом критерии сопряженности Пирсона показал среднюю силу связи (0,329), а нормированное значение коэффициента Пирсона (0,465) - относительно сильную связь между фактом смены препарата и изменением общего самочувствия женщин. Относительный риск появления жалоб при смене привычной комбинации гормонов на фоне стабильного состояния женщины составил 9,0 (95% ДИ 1,31;61,921, стандартная ошибка относительного риска 0,964).

В результате, при появлении вновь в аптечной сети перорального гормонального препарата МГТ, содержащего 1 мг 17 β -эстрадиол и 2 мг дроспиренона все пациентки настояли на продолжении приема именно этой комбинации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Много исследований посвящено особенностям влияния различных гормональных комбинаций, используемых для МГТ, на состояние женского организма и эффективность коррекции менопаузальных нарушений. Опубликовано достаточно доказательных данных, подтверждающих необходимость индивидуализации выбора препарата МГТ на старте терапии и адаптацию гормонотерапии при ее продолжении. Тем не менее в практическом здравоохранении приходится сталкиваться и с банальным отсутствием лекарственных средств в аптечной среде, что требует перехода на другой гормональный препарат у пациенток, получающих эффективный и их устраивающий вариант терапии.

Как показали наши данные, женщины при исходной стабильной ситуации на фоне длительной МГТ, негативно реагируют на смену комбинации гормональных компонентов даже при соблюдении того же режима, способа введения и дозы эстрогенной составляющей; причем побочные эффекты и возврат менопаузальных симптомов не зависят от варианта сменного препарата.

Проведенное нами исследование, безусловно, имеет важный недостаток – небольшая выборка пациентов. И с этим в том числе, возможно, связано отсутствие большого количества статистически значимых различий между рассматриваемыми параметрами, а лишь с отдельными показателями. Тем не менее, проведение данного исследования невозможно запланировать и провести на большой когорте в виду его «экспериментальной» направленности. Кроме того, в доступной нам и российской, и зарубежной литературе мы вообще не нашли работ, подобных нашему исследованию.

ВЫВОДЫ

Смена подходящего для женщины препарата МГТ может привести к ухудшению состояния пациентки и появлению побочных эффектов, даже не смотря на соответствие дозы эстрогенов в новых препаратах и прежних путях введения гормонов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Baber R.J, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. - 2016;19(2):109-50.
2. Клинические рекомендации. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. - 2021.
3. Hormone therapy in the postmenopausal years: considering benefits and risks in clinical practice / Genazzani A.R., Monteleone P., Giannini A., Simoncini T. // *Hum Reprod Update*. – 2021; 27(6):1115-1150.

Сведения об авторах

А.А. Гагельганц - студент

Ю.К. Гладышева - студент

П.А. Рябкова - студент

М.А. Звычайный - доктор медицинских наук, профессор

А.В. Воронцова - кандидат медицинских наук, доцент

М.В. Коваль - кандидат медицинских наук, доцент

Information about the authors

A.A. Gagelgants - student

Y.K. Gladysheva - student

P.A. Ryabkova - student

M.A. Zvyhajnyj - Doctor of Science (Medicine), Professor

A.V. Vorontsova - Candidate of Science (Medicine), Associate Professor

M.V. Koval - Candidate of Science (Medicine), Associate Professor

УДК: 618-7

ГИСТЕРОСКОПИЯ В ПРОГРАММАХ ПОДГОТОВКИ К ВРТ

Виктория Витальевна Галустян¹, Злата Дмитриевна Клейн², Яна Владимировна Опатовская³, Марина Геннадьевна Аскерова⁴, Роман Аскерович Аскеров⁵

¹⁻⁵ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Екатеринбург, Россия

¹gvo1999@yandex.ru

Аннотация

Введение. Маточный фактор – один из основных факторов, снижающих эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и составляет 50% структуры женского бесплодия. Золотым стандартом визуализации патологии эндометрия является проведение офисной гистероскопии и морфологического исследования. **Цель исследования** - показать необходимость проведения гистероскопии в период подготовки перед