



# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2018 | № 13

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



**АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ**



# Плюс каждый день



451 мкг Метафолина®<sup>1</sup>

## ДЖЕС® Плюс: ДЖЕС® для Новой Жизни

ДЖЕС® Плюс – это хорошо известный препарат ДЖЕС® плюс важный женский витамин В<sub>9</sub> (Метафолин®<sup>1</sup>):

- лечение умеренной формы акне<sup>2</sup>
- лечение тяжелой формы предменструального синдрома<sup>2</sup>
- рекомендованная для женщин репродуктивного возраста суточная доза фолатов<sup>3</sup>



## ПЕРВЫЙ ОРАЛЬНЫЙ КОНТРАЦЕПТИВ, КОТОРЫЙ ПОМОГАЕТ ПРЕДОТВРАТИТЬ НЕЖЕЛАННУЮ БЕРЕМЕННОСТЬ СЕЙЧАС И ЗАБОТИТСЯ О БУДУЩИХ ДЕТАХ\*<sup>2</sup>

**Джес®Плюс. Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. Каждая активная комбинированная таблетка содержит в качестве действующего вещества дроспиренон (микронизированный) 3,000 мг; этинилэстрадиол бетадек клатрат (микронизированный) в пересчете на этинилэстрадиол 0,020 мг, кальция левомефолат [Метафолин®] (микронизированный) 0,451 мг. Каждая вспомогательная витаминная таблетка содержит кальция левомефолат [Метафолин®] (микронизированный) 0,451 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Контрацепция, предназначенная, в первую очередь, для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме; контрацепция и лечение угревой сыпи (acne vulgaris) средней степени тяжести; контрацепция у женщин с дефицитом фолатов; контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоэмболия (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения - в настоящее время или в анамнезе; состояние, предшествующее тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми

осложнениями; печеночная недостаточность, тяжелые острые или тяжелые хронические заболевания печени (до нормализации печеночных проб); совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия (ПППД), содержащими омбитасвир, паритапревир, дасабувир или комбинацию этих веществ; тяжелая и/или острая почечная недостаточность; опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочной железы) или подозрение на них; кровотечение из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; повышенная чувствительность или непереносимость дроспиренона, этинилэстрадиола, кальция левомефолата или любого из вспомогательных веществ препарата Джес®Плюс. Препарат Джес®Плюс содержит лактозу, поэтому противопоказан пациенткам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии: курение, ожирение, дислипидемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, несложненные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у кого-либо из ближайших родственников); другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет без сосудистых осложнений, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен; наследственный ангионевротиче-

ский отек; гипертриглицеридемия; заболевания печени легкой и средней степени тяжести в анамнезе при нормальных показателях функциональных проб печени; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденгама); послеродовой период. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:** Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день в одно и то же время, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Принимают по 1 таблетке в день непрерывно в течение 28 дней. Прием таблеток из следующей упаковки начинается сразу после завершения приема таблеток из предыдущей упаковки. Подробная информация о способе применения, включая информацию о действиях в случае пропуска дозы, содержится в полной версии инструкции по медицинскому применению. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Наиболее распространенные побочные реакции, о которых сообщалось в связи с применением препарата Джес®, следующие: тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные (ациклические) маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неуточненного генеза. Также часто отмечались перепады настроения, головная боль, болезненность молочных желез, отсутствие менструальноподобного кровотечения. Регистрационный номер: ЛП-001189, актуальная версия инструкции от 23.01.2018. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер АГ, Германия. Производитель: Байер Веймар GmbH и Ко. KG, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

L.RU.MKT.12.2017.0602

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.  
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.pharma.bayer.ru

Реклама



# Медицинский Совет

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ



НОВИНКА

## ЭЛЕВИТ®



RU7799886003LE01560.04.17 от 03.04.2017

**Элевит® 1-й триместр заботится о правильном формировании органов и систем ребенка**



Единственный<sup>1</sup> комплекс для беременных, содержащий 400 мкг фолатов<sup>2</sup> в форме «чистого» метафолина со 100%\* усвоением.



Уникальная<sup>1</sup> полная формула<sup>3</sup>, в которую согласно самым современным рекомендациям, включены йод, железо и витамин D.

1. По результатам исследования, проведенного ЗАО ДСМ групп, по состоянию на август 2017.  
2. 400 мкг метафолина — это количество в пересчете на фолиевую кислоту, т.к. согласно инструкции его 451 мкг.  
3. Под полной формулой подразумевается наличие в составе 12 витаминов и основных минералов, необходимых матери и ребенку.  
\* В отличие от фолиевой кислоты, не требует предварительной активации, поэтому не зависит от полиморфизмов гена MTHFR.

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

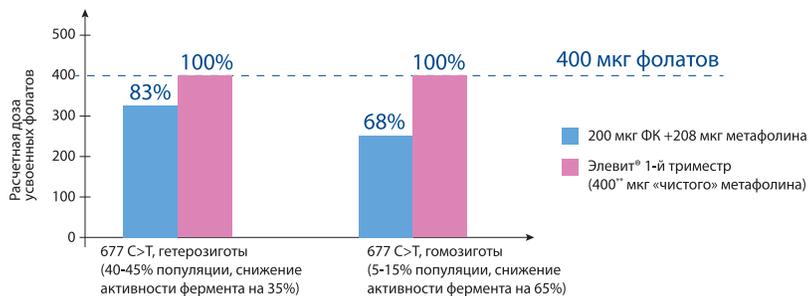
РЕКЛАМА

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ • №13 (2018)



Элевит® 1-й триместр обеспечивает 100%\* усвоение фолатов, независимо от генетического полиморфизма, т. к. содержит 400 мкг\*\* «чистого» метафолина

Сравнение уровня усвоения фолатов в зависимости от состава комплексов и полиморфизма гена MTHFR<sup>1</sup>



Элевит® планирование и первый триместр имеет полную формулу<sup>4</sup> с 400 мкг\*\* «чистого» метафолина, йодом, железом и витамином D

	Элевит 1-й триместр	Конкурент***
ФОЛАТЫ И ДРУГИЕ ВАЖНЫЕ ИНГРЕДИЕНТЫ ДЛЯ ПРЕГРАВИДАРНОГО ПЕРИОДА И ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА		
Метафолин	400** мкг	200 мкг
Фолиевая кислота	нет	200 мкг
Йод	150 мкг	150 мкг
Железо	14 мг	нет
Витамин D	5 мкг	нет
ДРУГИЕ ИНГРЕДИЕНТЫ		
	Витамины А, В1, В2, В3, В5, В6, В12, С, Е, биотин, кальций, магний, медь, цинк, марганец, селен	Витамины В1, В2, В3, В5, В6, В12, С, Е, биотин

**Метафолин:**  
«Улучшенная» форма фолиевой кислоты со 100%\* усвоением.

**Железо:**  
Предупреждает железодефицит, рекомендовано ВОЗ и РОАГ<sup>2,3</sup>.

**Витамин D:**  
Участвует в формировании скелета, поддерживает развитие иммунитета матери и ребенка, рекомендован РОАГ<sup>3</sup>.

1. Донников А.Е. Мультивитаминные препараты для прегравидарной подготовки: оптимальное содержание фолиевой кислоты. // Медицинский алфавит. 2016. № 17, том № 2 Современная гинекология. с. 13-19. 2. WHO. Guideline: Daily iron supplementation in adult women and adolescent girls. Geneva: World Health Organization; 2016. 3. Серов В.Н. «Информационное письмо для акушеров гинекологов» РМЖ, 2017 № 15. 4. Под полной формулой подразумевается наличие в составе 12 витаминов и основных минералов, необходимых матери и ребенку.  
\* В отличие от фолиевой кислоты, не требует предварительной активации, поэтому не зависит от полиморфизма гена MTHFR.  
\*\* 400 мкг метафолина — это количество в пересчете на фолиевую кислоту, т. к. согласно инструкции его 451 мкг. \*\*\* - конкурент (Фембион 1)

Реклама  
АО «БАЙЕР», 107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2.  
Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02.

L.RU.MKT.CC.05.2018.2271

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ  
РЕКЛАМА

# ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2018 ГОД



## «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

**Годовая подписка на 2018 год – 6 534 руб.**

**Подписка на II полугодие 2018 года – 3 630 руб.**

Вы можете оформить подписку в любом почтовом отделении России по каталогам:

«Пресса России»

индекс 88144

«Подписные издания»,

Официальный каталог ФГУП «Почта России»

индекс П5802

### ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официального дилера:

РМВС-Поволжье  
тел. в г. Н. Новгороде:  
(8312) 30-22-63

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука»,  
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,  
www.informnauka.com

ООО «Деловая пресса», г.  
Киров, тел. (8332) 37-72-11

ООО «Урал-пресс»,  
(филиалы в 52  
регионах России),  
тел. (495) 789-86-36,  
www.ural-press.ru

ООО «Руспресса»,  
тел. (495) 369-11-22

ЗАО «Прессинформ»,  
тел. (812) 786-58-29

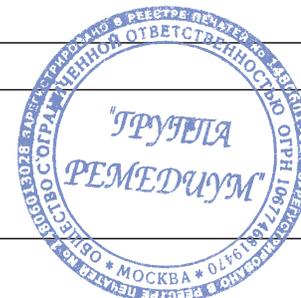
ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ  
ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ

☎ (495) 780-34-25 📠 (495) 780-34-26 ✉ podpiska@remedium.ru

### Льготная подписка со скидкой

На наших сайтах: [www.remedium.ru](http://www.remedium.ru), [www.med-socket.pro](http://www.med-socket.pro),  
на выставках и семинарах,  
e-mail: [podpiska@remedium.ru](mailto:podpiska@remedium.ru)

СЧЕТ № МС/900-18				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №9-18 (июль – декабрь) 2018 год	комплект	1	3 630,00
			Итого	3 630,00
			В том числе НДС	330,00
			Всего к оплате	3 630,00
К оплате: три тысячи шестьсот тридцать рублей 00 коп.				
			Руководитель предприятия	(Макарова Е.Н.)



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ» ИНН 7701669956\770101001	р/счет	40702810438000059976
Банк получателя: ПАО СБЕРБАНК г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

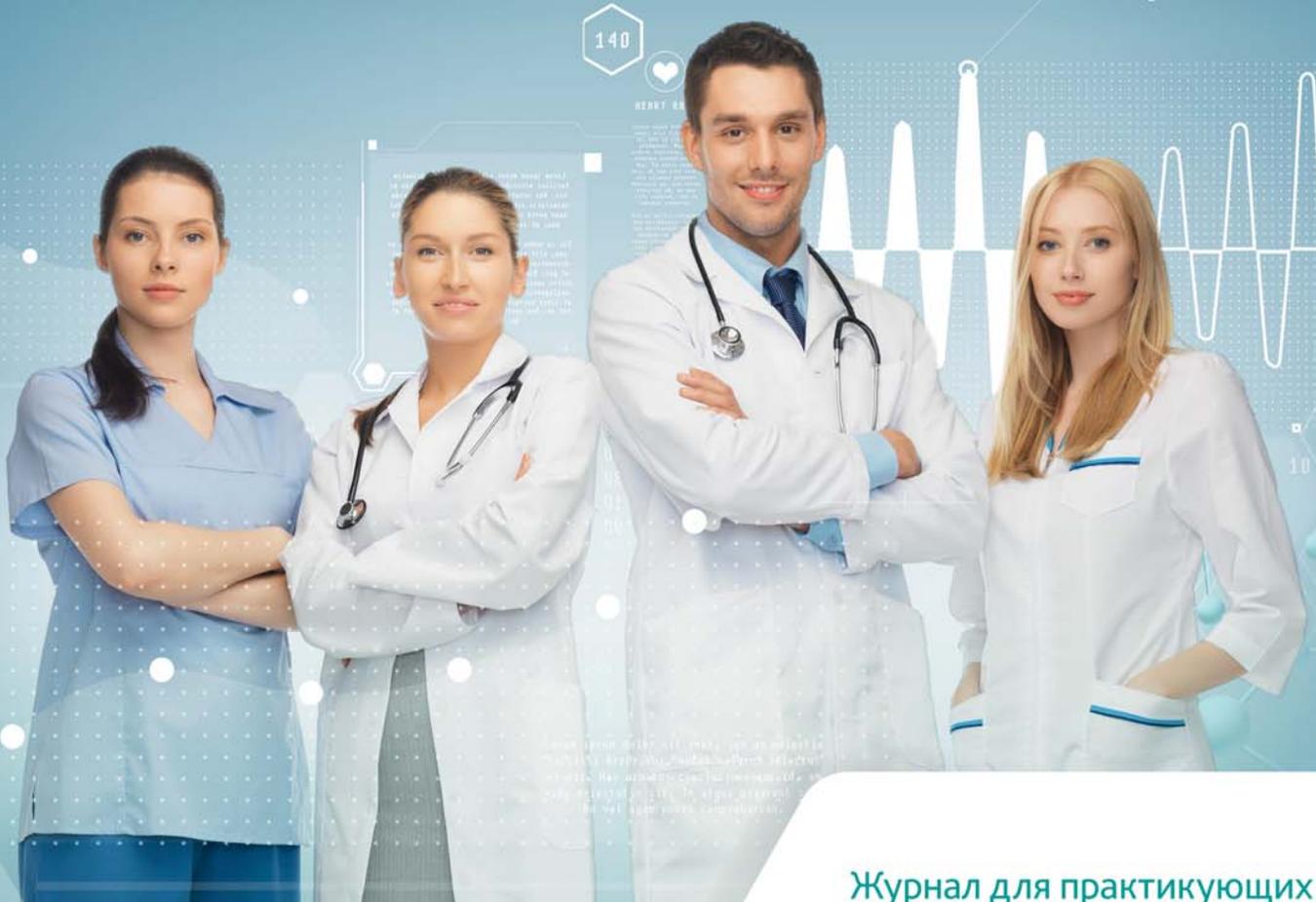
[WWW.MED-SOJET.PRO](http://WWW.MED-SOJET.PRO)

В медицине главным лекарством  
является сам врач



# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих  
врачей различных  
специальностей

Каждый номер посвящен  
одному из разделов медицины



- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения



РЕМЕДИУМ  
ГРУППА КОМПАНИЙ

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426  
[www.remedium.ru](http://www.remedium.ru)  
[remedium@remedium.ru](mailto:remedium@remedium.ru)

[www.med-sovet.pro](http://www.med-sovet.pro)

**АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА**

**Н.М. НАЗАРОВА, М.Е. НЕКРАСОВА, В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, К.И. ГУСАКОВ, Д.Ю. ТРОФИМОВ**  
Аногенитальные кондиломы, ассоциированные с ВПЧ: клинико-морфологические аспекты и принципы терапии

10

**И.А. АПОЛИХИНА, А.В. СОКОЛОВА, А.С. САИДОВА, Е.А. ГОРБУНОВА**  
Аутологичная плазма, обогащенная тромбоцитами, в сочетании с гиалуроновой кислотой – новый метод малоинвазивного лечения стрессового недержания мочи у женщин

16

**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

**Н.А. БУРАЛКИНА, Г.А. ВЛАСОВА, А.В. ВЕРЕДЧЕНКО, В.В. ЧУРСИН, А.В. АСАТУРОВА, Е.П. ФЕДОТКИНА, Е.А. КУЛАБУХОВА, В.Д. ЧУПРЫНИН**  
Клиническое наблюдение: миома матки гигантских размеров. Тактика хирургического лечения и послеоперационного ведения

22

**З.В. ХАЧАТРЯН, Н.А. ЛОМОВА, А.А. ХАЧАТРЯН, В.Л. ТЮТЮННИК, Н.Е. КАН**  
Профилактика задержки роста плода при плацентарной недостаточности

27

**КОНТРАЦЕПЦИЯ**

**Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ**  
Эстрадиола валерат и диеногест в гормональной контрацепции. Приемлемость и эффективность в реальной клинической практике

34

**Г.Б. ДИККЕ**  
Терапевтическая тактика при нарушениях менструального цикла, вызванных овуляторной дисфункцией

40

**Т.М. СОКОЛОВА, К.Ю. МАКАРОВ, Т.В. КИСЕЛЕВА, А.В. ЯКИМОВА**  
Неконтрацептивные эффекты микродозированного фолатсодержащего орального контрацептива у пациенток репродуктивного возраста

46

**ЭНДОМЕТРИОЗ**

**Л.И. АНОХОВА, Т.Е. БЕЛОКРИНИЦКАЯ, А.В. ПАТЕЮК**  
Эффективность, безопасность и возможности иммунотропной терапии при послеоперационных эндометриозах

50

**Е.В. ЛИСОВСКАЯ, В.Д. ЧУПРЫНИН**  
Оценка эффективности противорецидивной терапии диеногестом после оперативного лечения женщин с колоректальным эндометриозом

57

**БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ**

**С.В. ПАВЛОВИЧ, Н.М. НАЗАРОВА**  
Генитальный герпес у женщин вне и во время беременности

61

**Н.Е. КАН, З.В. ХАЧАТРЯН, В.Л. ТЮТЮННИК, Н.А. ЛОМОВА, А.Е. ДОННИКОВ**  
Применение фолатов в профилактике задержки роста плода при беременности

65

**Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ, А.А. АГАДЖАНОВА**  
Дидрогестерон в лечении угрожающего и привычного выкидыша

68

**О.В. ВАВИНА, Т.К. ПУЧКО, М.А. УМРАЛИЕВА**  
Железодефицитная анемия у беременных и ее коррекция

73

**В.Е. ЖОРОВА, Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ**  
Частота и распространенность железодефицитной анемии

78

**ACTUAL PROBLEM**

**N.M. NAZAROVA, M.E. NEKRASOVA, V.N. PRILEPSKAYA, K.I. GUSAKOV, D.Yu. TROFIMOV**  
HPV-associated anogenital condylomas: clinical-morphological aspects and therapy principles

**I.A. APOLIKHINA, A.V. SOKOLOVA, A.S. SAIDOVA, E.A. GORBUNOVA**  
Autologous platelet-rich plasma combined with hyaluronic acid is a new method of minimally invasive treatment of stress urinary incontinence in women

**CLINICAL OBSERVATION**

**N.A. BURALKINA, G.A. VLASOV, A.V. VEREDCHENKO, V.V. CHURSIN, A.V. ASATUROVA, E.P. FEDOTKINA, E.A. KALABUKHOVA, V.D. CHUPRYKIN**  
Clinical observation: giant uterine myoma. The tactic of surgical treatment and postoperative management

**Z.V. KHACHATRYAN, N.A. LOMOVA, A.A. KHACHATRYAN, V.L. TYUTYUNNIK, N.E. KAN**  
Prevention of fetal growth restriction in placental insufficiency

**CONTRACEPTION**

**E.R. DOVLETKHANOVA, V.N. PRILEPSKAYA**  
Estradiol valerate and dienogest in hormonal contraception. Acceptability and effectiveness in real clinical practice

**G.B. DIKKE**  
Therapeutic tactics with violations of the menstrual cycle caused by ovulatory dysfunction

**T.M. SOKOLOVA, K.Yu. MAKAROV, T.V. KISELEVA, A.V. YAKIMOVA**  
Non-contraceptive effects of microdose folate-containing oral contraceptive in patients of child bearing age

**ENDOMETRIOSIS**

**L.I. ANOKHOVA, T.E. BELOKRINITSKAYA, A.V. PATEYUK**  
Efficiency, safety and possibilities of immunotropic therapy after surgical treatment of endometriosis

**E. V. LISOVSKAYA, V. D. CHUPRYNIN**  
Assessment of efficiency of anti-relapse therapy with dienogest after surgery treatment of women with colorectal endometriosis

**PREGNANCY AND CHILDBIRTH**

**S.V. PAVLOVICH, N.M. NAZAROVA**  
Genital herpes in women during and outside of pregnancy

**N.E. KAN, Z.V. KHACHATRYAN, V.L. TYUTYUNNIK, N.A. LOMOVA, A.E. DONNIKOV**  
The use of folates for the prevention of fetal growth restriction during pregnancy

**N.K. TETRUASHVILI, A.A. AGADZHANOVA**  
Dydrogesterone in the treatment of the threatened and habitual miscarriage

**O.V. VAVINA, T.K. PUCHKO, M.A. UMRALIEVA**  
Iron deficiency anaemia in pregnancy and its correction

**V.E. ZHOVA, E.G. KHILKEVICH**  
Incidence and prevalence of iron deficiency anaemia

<p><b>А.З. ХАШУКОВА, М.И. АГАЕВА, К.А. ЕРМИЛОВА, Г.Г. МОСЕШВИЛИ</b> Современные возможности рациональной витаминотерапии у беременных</p> <p><b>Н.А. ЛОМОВА, З.В. ХАЧАТРЯН, Д.А. МАНТРОВА, А.А. ХАЧАТУРЯН, Н.Е. КАН, В.Л. ТЮТЮННИК</b> Профилактика задержки роста плода при беременности</p> <p><b>С.В. НОВИКОВА, Л.С. ЛОГУТОВА, М.А. ИГНАТЬЕВА</b> Клиническая оценка эффективности и безопасности применения препарата Вагилак для лечения бактериального вагиноза у беременных</p> <p><b>ИНФЕКЦИИ</b></p> <p><b>Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА, П.Р. АБАКАРОВА, Ш.М. ПОГОСЯН</b> Применение флуконазола у женщин репродуктивного возраста с вульвовагинальным кандидозом</p> <p><b>И.В. САВЕЛЬЕВА, И.Б. ПОЛЯНСКАЯ, Е.Г. ГАЛЯНСКАЯ, Л.С. ШЕВЛЯГИНА, О.В. ШИРОКОВА, М.В. ГИМП, А.Ю. ФЛОРОВ, Н.И. НИКЕРИНА</b> К вопросу об улучшении исходов лечения хронического цервицита</p> <p><b>И.О. МАЛОВА, Ю.А. КУЗНЕЦОВА</b> Натамицин в лечении хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, ассоциированного с кандидозом кишечника</p> <p><b>В.А. КАПТИЛЬНЫЙ</b> Острый цистит в практике акушера-гинеколога</p> <p><b>Ю.Ю. ЧЕБОТАРЕВА, З.А. КОСТОЕВА, Г.М. ЛЕТИФОВ</b> Междисциплинарный подход к решению проблемы бактериальных вульвовагинитов у девочек с инфекциями мочевыделительной системы</p> <p><b>О.В. ГОРШКОВА, Г.В. ЧИЖОВА, Л.Ю. МОЛОДЦОВА, О.Н. МОРОЗОВА</b> Пути оптимизации лечения вагинальных инфекций в амбулаторных условиях</p> <p><b>О.И. ЛИСИЦЫНА, Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ</b> Антибиотикорезистентность – проблема современности. Поиск возможных решений в терапии ВЗОМТ</p> <p><b>ПРЕ- И ПОСТМЕНОПАУЗА</b></p> <p><b>О.А. ГРОМОВА, М.А. СОРОКИНА, А.В. РАХТЕЕНКО, К.В. РУДАКОВ</b> Противовозрастная саплементация системой Фамвیتال: влияние на процессы старения и здоровье (клинико-фармакологическое досье, данные доказательной медицины)</p> <p><b>Т.В. ОВСЯННИКОВА, И.А. КУЛИКОВ</b> Терапия урогенитальных расстройств в постменопаузе</p> <p><b>ПРАКТИКА</b></p> <p><b>Е.Э. АРУТЮНОВА, Н.А. БУРАЛКИНА, В.Д. ЧУПРЫНИН, В.Е. ЖОРОВА</b> Патогенетическое обоснование и опыт использования противоспаечного геля у пациенток с внутриматочными синехиями после хирургической гистероскопии</p> <p><b>Н.П. ШЕНЬ</b> Профилактика венозных тромбозмобических осложнений в акушерстве и гинекологии</p> <p><b>О.В. КОНСТАНТИНОВА, Э.К. ЯНЕНКО, М.Ю. ПРОСЯННИКОВ, М.И. КАТИБОВ</b> Опыт применения фитотерапии при мочевых камнях инфекционного генеза</p> <p><b>О.В. КАЧАЛИНА, А.А. КОРЕНЬКОВА</b> Лечение дисменореи в амбулаторных условиях: современные возможности</p> <p><b>Н.В. КУЛАГИНА</b> Спазмолитическая терапия первичной дисменореи</p> <p><b>ДИССЕРТАНТ</b></p> <p><b>А.Е. МИТИЧКИН, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, С.В. АПРЕСЯН, Д.Г. ГРОМОВ, В.И. ДИМИТРОВА, С.А. ПАПОВ, С.А. ХЛЫНОВА, А.Г. ИШЕВСКИЙ, О.А. СЛЮСАРЕВА, В.А. ЗАМЕТАЕВ</b> Мультидисциплинарный подход в лечении шеечно-перешеечной и шеечной беременности с применением современных малоинвазивных рентгенэндоваскулярных технологий</p>	<p>82</p> <p>86</p> <p>90</p> <p>96</p> <p>104</p> <p>109</p> <p>114</p> <p>124</p> <p>130</p> <p>136</p> <p>142</p> <p>155</p> <p>160</p> <p>165</p> <p>170</p> <p>174</p> <p>180</p> <p>185</p>	<p><b>A.Z. KHASHUKOVA, M.I. AGAEVA, K.A. ERMILOVA, G.G. MOSESHVILI</b> Modern possibilities of rational vitamin therapy in pregnant women</p> <p><b>N.A. LOMOVA, Z.V. KHACHATRYAN, D.A. MANTROVA, A.A. KHACHATURYAN, N.E. KAN, V.L. TYUTYUNNIK</b> Prevention of fetal growth restriction in pregnancy</p> <p><b>S.V. NOVIKOVA, L.S. LOGUTOVA, M.A. IGNATYEVA</b> Clinical evaluation of the efficacy and safety of the use of vagilac to treat bacterial vaginosis in pregnancy</p> <p><b>INFECTIONS</b></p> <p><b>E.A. MEZHEVITINOVA, P.R. ABAKAROVA, SH.M. POGOSYAN</b> Use of fluconazole in women of reproductive age with vulvovaginal candidiasis</p> <p><b>I.V. SAVELYEVA, I.B. POLYANSKAYA, E.G. Galyanskaya, L.S. SHEVLYAGINA, O.V. SHIROKOVA, M.V. GIMP, A.U. FLOROV, N.I. NIKERINA</b> Improving outcomes in the treatment of chronic cervicitis</p> <p><b>I.O. MALOVA, Yu.A. KUZNETSOVA</b> Natamycin in the treatment of chronic recurrent vulvovaginal candidiasis associated with intestinal candidiasis</p> <p><b>V.A. KAPTILNYY</b> Acute cystitis in the practice of an obstetrician-gynecologist</p> <p><b>Yu.Yu. CHEBOTAREVA, Z.A. KOSTOEVA, G.M. LETIFOV</b> Interdisciplinary approach to solving the problem of bacterial vulvovaginitis in girls with urinary tract infections</p> <p><b>O.V. GORSHKOVA, G.V. CHIZHOVA, L.YU. MOLODTSOVA, O.N. MOROZOVA</b> Vaginal infections in patients of childbearing age: ways for optimization of treatment in the outpatient setting</p> <p><b>O.I. LISICYNA, E.G. KHILKEVICH</b> Antibiotic resistance – a modern global health problem. The search for possible solutions in treating pid</p> <p><b>PRE- AND POSTMENOPAUSAL</b></p> <p><b>O.A. GROMOVA, M.A. SOROKINA, A.V. RACHTEENKO, K.V. RUDAKOV</b> Anti-aging supplementation with famvital system: influence on aging and health (clinico-pharmacological dossier, evidence-based medicine results)</p> <p><b>T.V. OVSYANNIKOVA, I.A. KULIKOV</b> Therapy for urogenital disorders in postmenopausal women</p> <p><b>PRACTICE</b></p> <p><b>E.E. ARUTYUNOVA, N.A. BURALKINA, V.D. CHUPRYNIN, V.E. ZHOROVA</b> Pathogenetic justification and experience in using anti-adhesion gel in patients with intrauterine synechia after surgical hysteroscopy</p> <p><b>N.P. SHEN</b> Prevention of venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology</p> <p><b>O.V. KONSTANTINOVA, E.K. YANENKO, M.Yu. PROSYANNIKOV, M.I. KATIBOV</b> Experience in using phytotherapy for the treatment of infection-induced urinary stones</p> <p><b>O.V. KACHALINA, MD, A.A. KORENKOVA</b> Management of dysmenorea in outpatient settings: modern opportunities</p> <p><b>N.V. KULAGINA</b> Spasmolytic therapy for primary dysmenorrhea</p> <p><b>DISSERTANT</b></p> <p><b>A.E. MITICHKIN, Yu.E. DOBROKHOTOVA, S.V. APRESYAN, D.G. GROMOV, V.I. DIMITROVA, S.A. PAPOVAN, S.A. KHLYNNOVA, A.G. ISHEVSKY, O.A. SLYUSAREVA, V.A. ZAMETAEV</b> Multidisciplinary approach in the treatment of cervical-cervical and cervical pregnancies with the use of modern low-invasive x-ray endovascular technology</p>
--	---	---



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: Г.Т. СУХИХ, академик РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

**Анциферов М.Б.**, академик РАЕН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра эндокринологии и диабетологии

**Аполихина И.А.**, д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

**Ашрафян Л.А.**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель Лаборатории комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенологии» МЗ РФ

**Богачёв В.Ю.**, д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Блохин Б.М.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Буралкина Н.А.**, д.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России РФ

**Вавина О.В.**, врач отделения патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

**Гарщенко Т.И.**, д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Гасилина Е.С.**, д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

**Гончарова О.В.**, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации

**Дуринян Э.Р.**, к.м.н., доцент, врач акушер-гинеколог высшей категории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

**Захарова И.Н.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» МЗ РФ

**Ильина Н.И.**, д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института

**Ишмухаметов А.А.**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО

**Козаченко А.В.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

**Крюков А.И.**, д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ

**Маев И.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

**Мельникова И.Ю.**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ

**Мельниченко Г.А.**, академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

**Минушкин О.Н.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)

**Мкртумян А.М.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

**Насонов Е.Л.**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Никитина И.Л.**, д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

**Никифоров В.С.**, д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

**Носуля Е.В.**, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии

**Недогода С.В.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

**Парфенов В.А.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Прилепская В.Н.**, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

**Приходько А.М.**, врач родильного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

**Рачин А.П.**, д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ

**Русаков И.Г.**, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии

**Серов В.Н.**, академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

**Сметник А.А.**, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

**Сухих Г.Т.**, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Сыркашева А.Г.**, к.м.н., научный сотрудник отдела научного планирования и аудита, врач отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

**Таранушенко Т.Е.**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последилового образования

**Хашукова А.З.**, д.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры акушерства и гинекологии

**Хилькевич Е.Г.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Шестакова М.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ

**Шляхто Е.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

**Юренева С.В.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

**Явелов И.С.**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор  
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»  
Генеральный директор: Татьяна Косарева  
Шеф-редактор: Александр Хитров  
Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко  
Редакционная коллегия: Людмила Головина, Ксения Кириллова, Наталия Марченко, Ирина Филиппова  
Ответственный секретарь: Мария Панарина  
Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова  
Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).  
Для корреспонденции:  
Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro  
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.  
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.  
ISSN 2079-701X.  
Каталог Пресса России – подписной индекс 88144.  
Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.  
Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.  
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.  
Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.  
Типография ООО «Графика»: Москва, ул. Новолесная, 5.  
Номер подписан в печать 19 сентября 2018 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.  
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС АББ



FOUNDER AND PUBLISHER: REMEDIUM GROUP LLC

Editor in Chief of the Issue: G.T. SUKHIKH, Acad. of RAS, MD, Prof.

EDITORIAL REVIEW BOARD:

**Antsiferov MB**, Acad. of RAS, MD, Prof., GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, Department of Endocrinology and Dialectology

**Apolikhina MD**, Prof., Head of Department of Aesthetic Gynaecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction Ashrafyan LA, MD, Prof., Honoured Doctor of RF, Head of the Laboratory of Combined Methods for the Treatment of Gynaecological Diseases, the Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology FGBU MH RF

**Bogachev V.Yu.**, MD, Prof., Head of the Department of Angiology and Vascular Surgery, Research Institute of Clinical Surgery of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

**Blokhin B.M.**, MD, Prof., Head of the Department of Polyclinic and Emergency Paediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

**Buralkina N.A.**, MD, obstetrician-gynaecologist of the highest category, senior researcher, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

**Vavina O.V.**, physician of the Pathologic Pregnancy Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

**Garashchenko T.I.**, MD, Prof., Scientific and Clinical Centre of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, N.I. Pirogov Russian National Research Medical

**Gasilina E.S.**, MD, Head of Paediatric Infection Department, Samara State Medical University of MH of RF

**Goncharova O.V.**, MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation

**Durinyan**, PhD in medicine, associate professor, obstetrician-gynaecologist of the highest category, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

**Melnikova I.Yu.**, MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics, the Russian Medical Academy of Postgraduate Education GBOU DPO of the RF MH

**Ilyina NI**, MD, Prof., Deputy Director for Clinical Work, Institute of Immunology State Scientific Center, the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Physician of the Clinic of the Institute

**Ishmukhametov A.A.**, Corr. Member of RAS, MD, Prof., Director of Enterprise for Production of Bacterial and Viral Preparations FGUP of M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, FANO

**Kozachenko A.V.**, MD, lead researcher of Gynaecology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

**Kryukov A.I.**, MD, Prof., Federal Agency for Scientific Organizations Prof., Director of Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute GBUZ of Moscow Department of Health

**Maev I.V.**, Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Evdokimov Moscow State Medicine and Stomatology

**Melnikova I.Yu.**, MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics and Children's Cardiology of I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health.

**Melnichenko G.A.**, Acad. of RAS, MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Endocrinology; Director of the Institute of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Centre FGBU of the RF Ministry of Health, Deputy Director for Science of the ERC

**Minushkin O.N.**, MD, Prof., Head of the Department of Gastroenterology of the Educational Scientific Medical Centre (ESMC) of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (UDP RF)

**Mkrumyan A.M.**, MD, Prof., Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University.

**Nasonov E.L.**, Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Rheumatology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

**Nikitina I.L.**, MD, Head of the Research Laboratory of Paediatric Endocrinology, V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Centre FGBU of RF Ministry of Health, St. Petersburg.

**Nikiforov V.S.**, MD, Prof., I.I. Mechnikov North-West State Medical University I.I. of the RF Ministry of Health

**Nosulya E.V.**, MD, Prof., the Russian Medical Academy of Postgraduate Education GBOU DPO, Department of Otorhinolaryngology

**Nedogoda S.V.**, MD, Prof., Head of the Department of Therapy and Endocrinology, the Volgograd State Medical University FUV

**Parfenov V.A.**, MD, Prof., Head of the Department of Nervous Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

**Prilepskaya V.N.**, MD, Prof., Honoured Worker of Science of RF, Deputy Director for Research, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

**Prikhodko A.M.**, physician of Maternity Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

**Rachin A.P.**, MD, Prof., Head of the Evolution Neurology Department and Neurophysiology, the Russian Scientific Centre for Medical Rehabilitation and Balneology FGBU of the Ministry of Health of RF

**Rusakov I.G.**, MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Oncology and Radiotherapy

**Serov V.N.**, Acad. of RAS, MD, Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

**Smetnik A.A.**, PhD in medicine, researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

**Sukhikh G.T.**, Acad. of RAS, MD, Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Syrkasheva A.G.**, PhD in medicine, researcher of the Department of Scientific Planning and Audit, physician of the Department of Assisted Reproductive Technologies, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

**Taranushenko T.E.**, MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics, Institute of Postgraduate Education, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Institute of Postgraduate Education

**Khashukoeva A.Z.**, MD, N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology

**Khilkovich E.G.**, MD, Lead Researcher, Department of General Surgery, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Shestakova M.V.**, Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Deputy Director for Research, Endocrinology Research Center FGBU of RF Ministry of Health, Director of the Institute of Diabetes, ERC FGBU

**Shlyakhto E.V.**, Acad. of RAS, MD, Prof., Director General of V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre.

**Yureneva S.V.**, PhD in medicine, Lead Researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

**Yavelov I.S.**, MD, Prof., Lead Researcher of the Laboratory of Clinical Cardiology, Research Institute of Physical and Chemical Medicine

**Editor in Chief:** Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, MD, Prof.

**Editorial Office:** REMEDIUM LLC

**Director General:** Tatiana Kosareva

**Editor-in-Chief:** Aleksander Khitrov

**Responsible to sign-off:** Yulia Cherednichenko

**Editorial team:** Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova,

Natalia Marchenko, Irina Filippova

**Executive Secretary:** Mariya Panarina

**Correctors:** Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

**Promotion and Distribution Department:** Marina Tkacheva, Andrey Kachalin, podpiska@remedium.ru

**Tel./fax:** (495) 780-34-25/26/27(multi-line).

**Correspondence address:**

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.

Certificate of Registration of Print Media No. ФС77-30814 of December 26, 2007 ISSN 2079-701X.

Catalogue Press of Russia-subscription index 88144.

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office, exclusive (property) rights belong to the editorial office from the date of receipt of materials. Material published may not be reproduced, redistributed, resold or published elsewhere without written consent of the Editorial Office.

The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Materials marked with a sign  are published on the rights of advertising.

The Issue was sent to the printer on March 26, 2018. The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC 

© MEDITSINSKIY SOVET, 2018

## СМЕРТНОСТЬ ОТ РАКА ВЫРОСЛА В 30 РЕГИОНАХ РФ

Результаты исследования ОНФ показали, что смертность от рака в 2017 г. выросла в 30 из 85 регионах России. В Общероссийском народном фонде уточнили, что анализ был проведен на основе данных Минздрава по заболеваемости онкологическими заболеваниями в 2017–2018 гг. и исследований Фонда независимого мониторинга медуслуг и охраны здоровья человека «Здоровье». Анализ данных Минздрава показал, что смертность от злокачественных новообразований в целом по стране снизилась на 2,4% – с 198,9 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 194,2 на 100 тыс. в 2017 г. При этом в 30 субъектах РФ она выросла.

По сведениям ОНФ, активнее всего росла смертность от онкологических заболеваний в Магаданской области (7,7%), Дагестане (7,2%), Башкортостане (6,9%), Калмыкии (6,8) и Севастополе (6,5%). В 2017 г. соотношение злокачественных новообразований, выявленных на ранних и поздних стадиях, практически не изменилось – 55,6% к 39%. Онкологические заболевания на последних стадиях чаще всего в 2017 г. впервые диагностировали в Магаданской области – 49%, Республике Саха (Якутия) – 52,6% и Республике Калмыкия – 53%.



## СОЗДАНИЕ НАЦИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА ДОНОРОВ ОКАЗАЛОСЬ НЕВОЗМОЖНО БЕЗ ИЗМЕНЕНИЯ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА

Создание национального регистра доноров и реципиентов костного мозга, который объединил бы все существующие базы, невозможно без внесения изменений в федеральное законодательство. Создание единой базы, обмен информацией между соответствующими учреждениями, которые осуществляют трансплантацию, невозможен без внесения изменений в действующее федеральное законодательство. Создание национального регистра костного мозга уже много лет обсуждается в Минздраве России и профессиональным сообществом. Национальный регистр костного мозга может быть создан в РФ, когда появится нормативно-правовое регулирование донорства и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток.



## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ РАСТЕТ ПО ВСЕМУ МИРУ

По всему миру диагностируется все больше онкологических заболеваний. Согласно отчету Международного агентства по изучению рака при ВОЗ (IARC), в 2018 г. будет зафиксировано примерно 18,1 млн новых случаев заболевания раком. Среди причин в отчете указываются улучшение возможностей диагностики, рост населения и увеличение продолжительности жизни людей. Согласно представленной статистике, диагноз «рак» будет поставлен каждому пятому мужчине и каждой шестой женщине в мире. В 2018 г., по оценкам IARC, ожидается 9,6 млн летальных исходов от рака. Большая часть смертей, по прогнозам, будет вызвана раком легких, кишечника, желудка, печени и груди. В Европе, представляющей только 9% мирового населения, диагностируется 23,4% всех случаев заболевания раком в мире и 20% смертей, связанных с опухолью. В целом в более богатых странах диагноз «рак» ставят чаще, чем в бедных. Многих случаев возникновения рака можно было бы избежать, потому что они обусловлены факторами, связанными с образом жизни людей. Так, в Германии, по подсчетам ученых Немецкого центра исследования рака, такими факторами вызваны 37% онкологических заболеваний. На первом месте среди них стоит курение, затем идут высокое потребление алкоголя, избыточный вес, дефицит физической активности, нездоровое питание, инфекции и внешние факторы, такие как воздействие радона, мелкодисперсной пыли, соляриев или пассивного курения. Из-за недостатка данных при оценке не было учтено влияние некоторых других факторов, например естественного ультрафиолетового излучения. Поэтому в действительности результат может быть значительно выше.



## ОТКЛОНЕН ЗАКОНОПРОЕКТ МИНЮСТА ПО НКО, ЗАНИМАЮЩИМСЯ ПРОФИЛАКТИКОЙ ВИЧ

Совет при президенте РФ по развитию гражданского общества и правам человека (СПЧ) дал отрицательное заключение на инициативу Минюста по введению дополнительных ограничений на деятельность некоммерческих организаций (НКО), занимающихся профилактикой распространения ВИЧ-инфекции при поддержке зарубежных организаций.

В соответствии с разработанным министерством законопроектом, НКО с иностранным участием должны будут в обязательном порядке согласовывать свои программы и мероприятия в сфере профилактики ВИЧ с уполномоченным органом исполнительной власти. В случае отказа в согласовании они должны будут незамедлительно прекращать реализацию несогласованных программ, несоблюдение этого требования влечет ликвидацию НКО.

Согласно заключению, опубликованному на официальном сайте СПЧ, законопроект Минюста «объективно направлен на борьбу не с ВИЧ-инфекцией в РФ и не с незаконными методами ее профилактики, а с НКО, получающими финансирование из иностранных источников, и со структурными подразделениями иностранных некоммерческих организаций». Меры по ограничению тех или иных программ по профилактике ВИЧ-инфекции могут быть приняты независимо от источников их финансирования в том случае, если Минздрав сочтет их наносящими вред интересам личности, общества или государства и обоснует соответствующее заключение. Однако предлагаемый Минюстом законопроект, считают в СПЧ, ставит НКО в зависимость не от содержания той или иной программы или мероприятия, а от наличия или отсутствия иностранного участия в их финансировании. В СПЧ напоминают, что участие НКО в профилактике ВИЧ предусмотрено Государственной стратегией противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года, утвержденной распоряжением правительства РФ. Роль НКО также подчеркивается в постановлениях о мерах профилактики ВИЧ-инфекции, ежегодно издаваемых главным государственным санитарным врачом РФ. В связи с этим СПЧ рекомендует правительству отклонить законопроект Минюста.



## ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И РАЗРАБОТКИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ: СТАЦИОНАР-ЗАМЕЩАЮЩАЯ ТЕХНОЛОГИЯ – АМБУЛАТОРНАЯ КОРОНАРОГРАФИЯ

Абсолютное большинство диагностических коронарографий (КАГ), выполняемых в стране, проводится больным, госпитализированным в лечебные учреждения, при этом пребывание в стационаре длится от нескольких дней до недели. Это сопровождается значительными финансовыми затратами, а также увеличением очереди на госпитализацию. В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России разработана и введена в клиническую практику методика проведения диагностической КАГ амбулаторно с выпиской домой через 2–4 ч после исследования. Пациенты поступают в дневной стационар утром в день проведения КАГ, обследование полностью выполняется на амбулаторном этапе. Большая часть диагностических и лечебных процедур проводится через артерии предплечья (лучевой или локтевой доступы), что сводит к минимуму риск возникновения осложнений со стороны места пункции. На большом клиническом материале (более 3 тыс. больных) специалистами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России было показано, что такой подход является безопасным и эффективным, имеет очень низкий риск осложнений, не превышающий таковой при выполнении исследования со стандартной госпитализацией. При этом незапланированная госпитализация после проведения амбулаторной КАГ, связанная с возникновением осложнений, произошла только у 2 из более чем 3 тыс. больных, что составило 0,06%. Экономический эффект составил 20%-ное снижение расходов по сравнению с краткосрочной (2–3 дня) госпитализацией, что связано с отсутствием необходимости пребывания пациента на койке стационара. Изданы методические рекомендации для практических врачей. Введение методики амбулаторной КАГ в ежедневную клиническую практику в государственных медицинских учреждениях России позволит сократить сроки оказания высокотехнологичной и специализированной медицинской помощи кардиологическим больным, а также снизить финансовые траты.



## ОКОЛО 160 КАМЧАТСКИХ ПАР НАПРАВЛЕНЫ НА ПРОЦЕДУРУ ЭКО В 2018 г.

С начала года для проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) за пределы Камчатского края направлено почти 160 семейных пар, нуждающихся в помощи врачей. Каждая пятая пара в Камчатском крае имеет проблемы репродуктивного здоровья, приводящие к бесплодию. Учитывая высокое социальное значение преодоления бесплодия с помощью процедуры ЭКО, в крае действует план первоочередных мероприятий по повышению доступности современных репродуктивных технологий. Все нуждающиеся в проведении процедуры ЭКО женщины направляются в федеральные центры либо в коммерческие медицинские организации в установленном порядке. В 2018 г. внесены изменения в нормативные документы, и теперь всем женщинам, независимо от материального положения, оплачивается проезд к месту проведения процедуры и обратно.



ИМЕЮТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕЛЬЗЯ ПРИМЕНЯТЬ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИИ, НЕВЕРБАЛЬНЫХ ПОКЛОНАХ, ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ПОДСКОЖНОЙ ЖИРНОЙ КЛЕТОЧНОЙ ТКАНИ, НЕВЕРБАЛЬНЫХ ПОКЛОНАХ, ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ПОДСКОЖНОЙ ЖИРНОЙ КЛЕТОЧНОЙ ТКАНИ.

# Летим!

**ФИТОЛИЗИН®** оказывает мочегонное, противовоспалительное и спазмолитическое действие. Натуральный препарат комплексного действия помогает бороться с проявлениями цистита, чтобы вы вновь ощутили лёгкость.

100г

Паста для приготовления раствора для приема внутрь

Поки инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей

## ЦИСТИТ

Реклама

## В ДАГЕСТАНЕ В СЕМЬЕ С ДИАГНОЗОМ «БЕСПЛОДИЕ» РОДИЛСЯ ЧЕТВЕРТЫЙ РЕБЕНОК

В 2015 г. молодая семья Абдуллаевых прошла полное обследование, чтобы исключить всевозможные риски. После комплексной подготовки пациентки специалисты центра провели процедуру ЭКО.

Перенесли два хороших эмбриона. Во время ультразвукового скрининга диагностировали тройню: один из перенесенных эмбрионов поделился. В запланированный срок на свет появились трое малышей – двое из них однайцевые близнецы. Через 3 года в семье Абдуллаевых на свет появился еще один ребенок. Малыш родился в результате самостоятельно наступившей беременности. «В практике центра случались подобные случаи, когда после проведенной процедуры ЭКО организм женщины начинает работать в правильном режиме и наступает самостоятельная беременность», – рассказывает врач – гинеколог-репродуктолог отделения вспомогательных репродуктивных технологий РЦОЗСиР. – Немалую роль в этом вопросе сыграло и психологическое состояние пациентки». С 2013 г. у супружеских пар с бесплодием есть шанс пройти ее бесплатно. В центре проводят все программы вспомогательных репродуктивных технологий. Это и классическое ЭКО, ИКСИ, программы суррогатного материнства, программы с криоконсервированными эмбрионами. Впервые в республике врачи центра провели криоконсервацию сперматозоидов, полученных при биопсии яичка, с последующим использованием их в программе ЭКО, ИКСИ. Ранее такая процедура проводилась лишь с диагностической целью, без сохранения материала.

Отдельно врачи центра выделяют возможность криоконсервации яйцеклеток. Это относительно молодая технология, и много лет специалисты всего мира пытались ее усовершенствовать. Сегодня жительницы Республики Дагестан, наравне с женщинами всего мира, имеют возможность заморозить свои яйцеклетки, таким образом, сохранив свой генетический материал, и отсрочить деторождение при необходимости. Благодаря успешно проведенной процедуре ЭКО специалистами Республиканского центра охраны здоровья, семьи и репродукции, с 2013-го на свет появились около 350 малышей, из них более 60 – с начала этого года.



## ЗАКОНОПРОЕКТ О СУБСИДИЯХ НА ЛЕКАРСТВА ДЛЯ МАЛОИМУЩИХ ТРЕБУЕТ ДОРАБОТКИ

Государственная дума отклонила законопроект, предусматривающий компенсацию расходов на приобретение жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) для малоимущих граждан. Согласно отклоненному законопроекту, субсидии должны выплачиваться малоимущим гражданам в случае, если их расходы на лекарства, отнесенные к перечню ЖНВЛП, превышают 10% от совокупных доходов. Финансирование предлагалось поручить регионам РФ. Предлагалось внести соответствующие поправки в ФЗ №61 «Об обращении лекарственных средств», но данный закон не регулирует вопросы финансирования лекарственного обеспечения населения. Кроме того, законопроект устанавливает новые расходные обязательства, но при этом не содержит положения о финансовых источниках для этого.



## МИНТРУД НАМЕРЕН ОТМЕНИТЬ КВОТЫ ДЛЯ ВРАЧЕЙ-МИГРАНТОВ

Министерство труда и соцзащиты подготовило проект приказа, расширяющий перечень профессий, специалисты которых могут работать в России без квот. Из-за дефицита специалистов на рынке труда РФ в перечень планируется добавить специальности детского хирурга, врача-оториноларинголога и врача-фтизиатра. Соответствующий документ размещен на портале проектов нормативных правовых актов. Федеральный закон №115-ФЗ предусматривает предоставление права на работу вне квот квалифицированным специалистам, трудоустройствающимся по имеющейся у них специальности в соответствии с перечнем профессий, утвержденных федеральным органом исполнительной власти.



## ПРОСТОЙ И ЭФФЕКТИВНЫЙ ТЕСТ НА РАК ЯИЧНИКОВ

Рак яичников известен как скрытый убийца. Это заболевание может дать о себе знать только на поздних стадиях развития. Но если рак яичников диагностировать на ранней стадии развития, показатели выживаемости доходят до 90%. Сотрудники Университета Халла разработали тест максимально ранней диагностики рака яичников. Для проведения анализа требуется только образец мочи. Внешне система напоминает тест на беременность. Данное тестирование можно назначать всем женщинам, проходящим менопаузу. Тест выделяет в образце молекулу-маркер, которая экспрессируется в больших количествах только на ранних стадиях развития заболевания.

Для сравнения: науке известны и другие маркеры рака яичников, к примеру СА125. Однако они иногда проявляются при других заболеваниях и воспалительных реакциях. Новый анализ мочи может повысить показатели выживаемости с 20 до 90%, утверждают ученые.



## СЕЛЬСКИХ ВРАЧЕЙ И ФАРМАЦЕВТОВ ИЗБАВЯТ ОТ ОПЛАТЫ ЖКХ

Работающие в сельской местности врачи и фармацевты смогут претендовать на компенсацию оплаты жилья и услуг ЖКХ. Соответствующий законопроект внесен на рассмотрение Госдумы. Размер компенсаций будет рассчитываться на основании тарифов на оплату жилья, отопления и освещения, размера площади жилья, а также объема потребляемых коммунальных услуг. Претендовать на выплату смогут работники как федеральных, так и муниципальных медорганизаций и аптек, занятые на основной постоянной работе не менее 75% своего рабочего времени. Разовая выплата врачам в размере 1 млн руб. за переезд на работу в сельскую местность, предусмотренная госпрограммой «Земский доктор», не может компенсировать «низкий уровень текущего вознаграждения за труд в сложных условиях сельской местности». В результате программа «демонстрирует затухающий эффект»: если в 2012 г. ее участниками стали 7 693 медика, то в 2014 г. – 3 313 медиков.



## РЕФОРМА СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ВО ФРАНЦИИ

План реформы системы здравоохранения во Франции включает в себя около пятидесяти мер и инвестиции в размере 3,4 млрд € к 2022 г. Среди планируемых нововведений – организационные изменения в работе стационаров и врачей, повышение вовлеченности цифровых технологий для обеспечения медицинской помощи во всех уголках страны. В 2020 г. будут отменены квоты на количество студентов, желающих учиться по медицинским и фармакологическим специальностям.



## ЗА ГОД ЧИСЛО ДЕТСКИХ МЕДОСМОТРОВ В КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ ВЫРОСЛО ПОЧТИ НА 15 ТЫСЯЧ

Задачей проведения углубленных медицинских осмотров является раннее выявление детей, нуждающихся в оздоровлении и оказании специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. В связи с этим с 2013 г. в Калининградской области внедрена новая система детских профосмотров, сформирована электронная база данных, организовано внесение итоговых сведений в информационную систему Минздрава России.

Перечень врачей-специалистов, а также инструментальных и лабораторных исследований определен федеральным законодательством в зависимости от возраста ребенка. К примеру, если в два года детей осматривают педиатр, стоматолог и психиатр, то начиная с 15 лет подростки проходят медосмотр у одиннадцати специалистов. Ребенок в возрасте до 1 года осматривается с профилактической целью ежемесячно, на втором году жизни – каждые три месяца, далее – ежегодно до 18 лет. По итогам медосмотров проводится комплексная оценка физического и нервно-психического развития ребенка, определяется группа здоровья, медицинская группа для занятий физкультурой.

Профосмотр осуществляется только при наличии информированного добровольного согласия несовершеннолетнего (его родителя или иного законного представителя) на его проведение.

В 2017 г. в Калининградской области медосмотры прошли 159 292 ребенка – почти на 15 тыс. больше, чем в 2016 г. За семь месяцев текущего года уже осмотрено 92 348 детей. В ходе проведения углубленных медицинских осмотров в прошлом году зарегистрировано 44,6 тыс. различных заболеваний, из них выявленных впервые – почти 13 тыс. На диспансерный наблюдении состояли 23 тыс. детей, что на 8% меньше, чем в 2016 г.

В структуре выявленных заболеваний у детей на первом месте – болезни костно-мышечной и соединительной ткани, на втором – болезни глаза, на третьем – органов пищеварения. В сравнении с 2016 г. лидирующая позиция осталась неизменной, болезни глаза с третьего места переместились на второе, органов пищеварения – на третье. Анализ распределения детей по группам здоровья в разных возрастных категориях показал снижение числа подростков, имеющих I группу здоровья, в 2,4 раза, а также ухудшение здоровья школьников более чем в два раза. При достижении подросткового возраста происходит увеличение числа ребят с грубым нарушением здоровья в 2,2 раза.



# Курантил® N

ДИПИРИДАМОЛ

Вазодилатирующее средство<sup>1</sup>  
Антиагрегант<sup>1</sup>

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120  
Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40

Препятствует образованию тромбов<sup>1</sup>

Улучшает микроциркуляцию<sup>1</sup>

Нормализует венозный отток<sup>1</sup>



Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®N25, Курантил®N75 (МНН: дипиридамола). **Показания к применению:** Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа. ОРВИ (Курантил®N25); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил®N75). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактазная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. Побочное действие нечасто (<1/1000; <1/100: тахикардия, «приливы» крови к лицу, снижение артериального давления (особенно при совместном применении с другими вазодилаторами), синдром коронарного обкрадывания (при использовании в дозе более 225 мг/сут), тошнота, рвота, диарея, эпигастральная боль, тромбоцитопения, изменение функциональных свойств тромбоцитов, кровотечения. Редко (>1/10000-1/1000): аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница. Очень редко (<1/10000): повышенная кровоточивость после хирургических вмешательств. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: ксантиновые производные (кофе, чай, производные теофиллина) могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола. Дипиридамола при одновременном применении может усиливать действие антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты. Дипиридамола усиливает действие гипотензивных препаратов. Ослабляет свойства ингибиторов холинэстеразы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, натощак, запивая небольшим количеством воды, не разжевывая и не раскусывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется принимать препарат Курантил® N в суточной дозе 75–225 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 600 мг. Для профилактики плацентарной недостаточности рекомендуется принимать препарат Курантил® N в дозе 75–225 мг. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения суточная доза дипиридамола составляет 225–450 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 50 мг (2 таблетки) 1 раз в 7 дней в течение 4–5 недель. Для профилактики рецидивов у часто болеющих респираторными вирусными инфекциями пациентов рекомендуется прием препарата Курантил® N25 по следующей схеме: 100 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом в 2 часа) 1 раз в неделю в течение 8–10 недель. Подробная информация о препаратах содержится в инструкции по применению препарата Курантил® N25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), препарата Курантил® N75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614). Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

1. Инструкция по медицинскому применению препаратов Курантил® N25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), Курантил® N75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614)

ООО «Берлин-Хем/А. Менарини».  
123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10,  
БЦ «Башня на набережной», блок Б.  
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01.  
<http://www.berlin-chemie.ru>  
RU\_CUR\_01\_2018. Одобрено 12.01.2018. Годен до 01.2020

 **БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

Реклама.

# АНОГЕНИТАЛЬНЫЕ КОНДИЛОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВПЧ:

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

ВПЧ обладает тропностью к эпителиальным тканям вне зависимости от их локализации и проникает в ткани через микроскопические трещины. Клинические проявления заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, многообразны и одинаково актуальны для женщин и мужчин. Несмотря на то что экзофитные кондиломы расцениваются как доброкачественное заболевание и их диагностика не вызывает трудностей, у клинициста всегда должна присутствовать онкологическая настороженность, особенно в отношении диффузного, длительно протекающего кондиломатоза.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, аногенитальные бородавки, экзофитные кондиломы.

N.M. NAZAROVA, M.E. NEKRASOVA, V.N. PRILEPSKAYA, K.I. GUSAKOV, D.Yu. TROFIMOV

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

HPV-ASSOCIATED ANOGENITAL CONDYLOMAS: CLINICAL-MORPHOLOGICAL ASPECTS AND THERAPY PRINCIPLES

HPV infects epithelial tissues regardless of their location and penetrates into the cell through microscopic cuts. The clinical manifestations of HPV-associated diseases are diverse and equally relevant for women and men. Despite the fact that exophytic condylomas are regarded as a benign disease and establishing diagnosis does not cause difficulties, a clinician should always have oncological alertness, especially with regard to diffuse, long-lasting condylomatosis.

**Keywords:** human papillomavirus, anogenital warts, exophytic condylomas.

Более 80% сексуально активного населения планеты в течение жизни инфицируются вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1]. В настоящее время известно около 200 типов ВПЧ; из них полностью секвенированы более 150 типов, которые способны вызывать пролиферативные процессы в организме человека. Папилломавирусы человека представлены пятью филогенетическими группами: alpha-, beta-, gamma-, mu- и nu. Группы схожи в жизненном цикле, но имеют различия в тропности к тканям. Различные типы ВПЧ могут вызывать изменения в слизистой оболочке аногенитального тракта и верхних дыхательных путей, а также на коже [1]. Alpha-род состоит из 30 типов ВПЧ, которые поражают слизистые оболочки половых путей, а также нескольких кожных типов ВПЧ. Данная группа подразделяется на два типа: а) высокоонкогенные ВПЧ (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82), длительная персистенция которых должна настораживать клинициста с позиции возможного развития предраковых, а затем и злокачественных заболеваний шейки матки, вульвы и влагалища и ануса [2]; б) низкоонкогенные ВПЧ (40, 42, 43, 44, 54, 55, 59, 61, 72, 81), вызывающие доброкачественные изменения – аногенитальные экзофитные и эндофитные кондиломы [3]. Beta-папилломавирусы относятся к кожным типам ВПЧ и делятся на высоко- и низкоонкогенные типы. Gamma-папилломавирусы также тропны к эпителию кожи, но очень редко вызывают ее раковые поражения. Mu-, nu-папилломавирусы обнаруживаются при доброкачественных поражениях кожи [4].

В настоящее время среди исследователей существует мнение, что для развития папилломавирусной инфек-

ции (ПВИ) вирусу необходимо внедриться не просто в базальный слой эпителия кожи или слизистой оболочки, а в плюрипотентную стволовую клетку. Как правило, ПВИ протекает годами, в то же время постоянно происходит обновление эпителия путем пролиферации стволовых клеток или подобных клеток в базальном слое. Они продуцируют клетки со способностью к делению и ограниченной пролиферацией, которые постепенно перемещаются к поверхности эпителия и в конечном итоге превращаются в чешуйки. Продолжительность данного процесса гораздо короче, чем жизненного цикла ВПЧ. Основываясь на этом, ученые пришли к выводу, что ВПЧ внедряется в базальные клетки со свойствами стволовых клеток или, в случае с ВПЧ высокого онкогенного риска, такие свойства появляются у других клеток, в которые он внедряется. Данный вывод подтверждается экспериментальными исследованиями на животных моделях, где было доказано, что ВПЧ CRPV (кроличий тип) в основном внедряется в волосные фолликулы, где находятся эпителиальные стволовые клетки. При поражении шейки матки «мишенью» ВПЧ являются резервные клетки эпителия шейки матки. Более точного исследования касательно клеточных мишеней ВПЧ еще не было проведено, поэтому данное мнение остается гипотезой, хотя и очень вероятной.

ВПЧ высокого риска присущи свойства, которые не встречаются у низкоонкогенных типов ВПЧ. Это связано главным образом с функционированием продуктов генов E5, E6, E7 и особенностями регуляции их экспрессии. Многие исследования посвящены изучению роли вирусных белков в развитии рака, однако остается неизучен-

ной их роль в жизненном цикле вируса. Поэтому представляет интерес изучение роли вирусных белков в жизненном цикле ВПЧ высокого и низкого рисков в сравнительном аспекте. Отличительные свойства белков E6 ВПЧ высокого риска – наличие С-концевого PDZ-связывающего домена [5–9], а также способность связывать и инактивировать клеточный белок p53 [10–12]. Кроме того, ВПЧ высокого риска экспрессируют белки E6 и E7 с одного и того же промотера, уровни этих белков регулируются дифференцированными сплайсингами [13, 14]. В отличие от ВПЧ высокого риска низкоонкогенные типы ВПЧ характеризуются наличием отдельных промоторов, регулирующих экспрессию белков E6 и E7 (например, ВПЧ низкого онкогенного риска из рода Alpha-папилломавирусов).

В биоптированных тканях экзофитных и плоских кондилом, а также при интраэпителиальных поражениях низкой степени (LSIL) чаще выявляются эписомальные формы ДНК ВПЧ. В стадии активной репродукции вируса экспрессия генов E6 и E7 регулируется репрессором их транскрипции – продуктом гена E2. Именно поэтому, пока вирус находится в эписомальной форме, в инфицированных тканях наблюдаются доброкачественные процессы. После встраивания вируса в геном клетки (интегрированная форма) происходит делеция (утрата) гена E2, вследствие которой в эпителиальных клетках наблюдается сверхэкспрессия генов E6 и E7, что считается одним из ключевых моментов в развитии малигнизации [15].

Экзофитные аногенитальные кондиломы являются проявлением клинической формы (т. е. видимой невооруженным глазом) ПВИ. Плоские кондиломы шейки матки относятся к субклинической форме ВПЧ-инфекции – они невидимы невооруженным глазом, часто бессимптомны, выявляются только при цитологическом/гистологическом исследовании. Кондиломы вызываются ВПЧ низкого онкогенного риска – в 93% случаев 6 и 11 типами [16–18], а также нередко 40, 42, 43, 44, 54, 55, 59, 61, 72, 81 типами. В 65–70% случаев экзофитные кондиломы выявляются одновременно у обоих половых партнеров. Наиболее часто кондиломы обнаруживаются у молодых женщин в возрасте 20–24 лет [19]. Клеточный иммунитет оказывает блокирующее воздействие на персистенцию вируса и в ряде случаев способствует спонтанному регрессу кондиломатозных разрастаний, который может произойти через 6–8 мес. от момента заражения в 30–40% случаев [20]. Участие клеточного иммунитета в этом процессе подтверждает обнаружение большого количества CD4- и CD8-лимфоцитов в инфильтрате регрессирующих кондилом.

По данным метаанализа 43 исследований (5247 человек с острококочными кондиломами и 436 человек – группа контроля), ВПЧ выявлялся у 84,2% пациентов с острококочными кондиломами и у 4,6% – в группе контроля. Частота встречаемости низкоонкогенных типов ВПЧ при острококочных кондиломах составила: 6 тип – 54,9%, 11 тип – 41,1%, 40 тип – 2,7%, 42 тип – 2%. Другие типы ВПЧ у пациентов с острококочными кондиломами

не были выявлены. Таким образом, в 83% всех случаев причиной возникновения острококочных кондилом являются ВПЧ 6/11 типов [21].

Результаты исследования, проведенного в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, показали, что у пациенток с аногенитальными кондиломами встречаемость ВПЧ в эпителии шейки матки и анальной области практически одинакова (42,8 и 40% соответственно). У пациенток с морфологически верифицированным диагнозом CIN различной степени тяжести выявлены сопутствующие ВПЧ-ассоциированные заболевания анальной области, которые остаются вне поля зрения как проктолога, так и гинеколога. Так, интраанальные кондиломы встречались у 56% пациенток с CIN и 42% без CIN. Наличие острококочных кондилом аногенитальной области обычно связывают с низкоонкогенными типами ВПЧ группы A10. Однако обращала на себя внимание сопутствующая инфекция другими, высокоонкогенными типами ВПЧ (39, 31, 58 типы). Учитывая высокую частоту встречаемости острококочных кондилом анальной области в обеих группах, авторы предполагают, что низкоонкогенные типы ВПЧ обладают более высокой тропностью к эпителию анальной области. Таким образом, высокая частота рецидивирования острококочных кондилом вульвы, влагалища, шейки матки, перианальной области может быть связана с недиагностированными интраанальными кондиломами и ВПЧ-инфекцией анальной области. Результаты исследования подчеркивают важность проведения аноскопии с высоким разрешением (HRA) всем пациенткам с гистологически верифицированным диагнозом CIN [22].

***В настоящее время среди исследователей существует мнение, что для развития папилломавирусной инфекции вирусу необходимо внедриться не просто в базальный слой эпителия кожи или слизистой оболочки, а в плюрипотентную стволовую клетку***

Экзофитные кондиломы условно делятся на острококочные, папиллярные, папуловидные и кератотические. Несмотря на различия внешнего вида, кондиломы имеют общие признаки – морфологическую структуру и экзофитный рост. Экзофитная кондилома гистологически представляет собой опухолевидное образование древовидной формы, поверхность которого покрыта многослойным плоским эпителием (МПЭ) с выраженным папилломатозом, акантозом и паракератозом. Иногда отмечается гиперкератоз. Почти всегда в гистологических срезах определяются койлоциты или дискератоциты.

*Острококочные кондиломы (condilomata acuminata)* представляют собой одиночные или множественные сосочковые фиброэпителиальные разрастания, приподнятые над поверхностью кожных покровов и слизистых оболочек. Цвет этих образований варьирует в зависимости от кровоснабжения: от бледно-розового до красно-

коричневого. Остроконечные кондиломы могут быть представлены образованиями на тонкой ножке или широком основании, в виде одиночного узелка или множественных разрастаний в виде «цветной капусты» или «петушиного гребня». В каждой активно растущей кондиломе просматриваются центрально расположенные кровеносные сосуды, что отличает ее от регрессирующей сглаженной, покрытой утолщенным эпителием. Локализация экзофитных кондилом различна: они встречаются на шейке матки, стенках влагалища, вульве (малые и большие половые губы, наружное отверстие мочеиспускательного канала, клитор), часто расположены на коже паховой области, перианальной и анальной области.

**Клеточный иммунитет оказывает блокирующее воздействие на персистенцию вируса и в ряде случаев способствует спонтанному регрессу кондиломатозных разрастаний**

Папиллярные кондиломы внешне напоминают опухоль, чаще встречаются на слизистых оболочках, размеры их варьируют. При расширенной кольпоскопии визуализируются отдельные сосочки, образующие «розетки» на фоне гладкой окружающей ткани. Обращает на себя внимание сосудистый рисунок: в каждом сосочке пролиферирующего плоского эпителия визуализируется расширенная сосудистая петля почковидной формы. Данные сосуды равномерно расположены по поверхности кондиломы и образуют повторяющийся рисунок. Поверхность кондиломы нередко покрыта белым налетом, вследствие чего сосудистая сеть выражена нечетко. При пальпации кондиломы имеют плотноэластическую консистенцию. На пробе с уксусной кислотой отмечаются характерное «побеление» кондиломы и исчезновение сосудов.

Наиболее частая локализация папуловидных кондилом – кожа (лобок, большие половые губы, промежность, перианальная область). Размеры их варьируют от 3 до 7 мм. У таких кондилом часто выражены пигментация и гиперкератоз, пальцеобразные выпячивания, характерные для остроконечных кондилом, отсутствуют, в связи с чем дифференциальная диагностика часто бывает затруднительной, необходимы консультации дерматолога и онколога, а также гистологическое исследование биоптата.

Кератотические кондиломы характеризуются выраженным ороговением поверхностных слоев. Поражения возникают на слизистых оболочках и коже в виде пятен с измененным цветом (серовато-белые, розовато-красные, красно-коричневые) и, как правило, представляют собой промежуточную форму ВПЧ-инфекции, т. е. экзофитную кондилому на ранней стадии развития.

Кондиломы в виде пятен (macules) представляют собой четко отграниченные от окружающего нормально го эпителия ацетобелые участки, содержащие хорошо определяемые петли капилляров. Без уксусной пробы эти

участки внешне могут выглядеть совершенно нормальными либо, при большом увеличении, слегка красноватыми. Поверхность их обычно гладкая или с небольшими шиповидными выпячиваниями. Локальное отсутствие нормальной ветви капилляров определяют на участке 0,1–10 мм, количество пятен варьирует от 1 до 10. Данные кондиломы чаще всего встречаются на эпителии малых и больших половых губ, иногда в сочетании с типичными остроконечными кондиломами.

К *эндофитным* кондиломам относится плоская кондилома шейки матки. Гистологически она представляет собой участок влагалищной части шейки матки, покрытый многослойным плоским или метапластическим эпителием, с паракератозом, дискератозом и акантозом (погружением некоторых участков в подэпителиальную соединительную ткань). В свою очередь, соединительнотканые сосочки с центрально расположенными капиллярами пронизывают толщу эпителия, периодически доходя почти до поверхности эпителиального пласта (кольпоскопические термины «мозаика» и «пунктация»). При этом в промежуточном слое эпителия выявляют одно- и двуклеточные клетки с койлоцитозом. Достаточно часто плоская кондилома шейки матки встречается в сочетании с легкой дисплазией (LSIL), реже – с дисплазией более тяжелой степени (HSIL) [4].

Вестibuлярный папилломатоз – это собирательный термин, который, согласно решению ISSVD, включает наличие в области преддверия влагалища мелких симметричных типичных остроконечных кондилом, вызванных ВПЧ, и микропапиллом (псевдокондилом), связь которых с ПВИ отсутствует [23, 24]. В большинстве случаев вестibuлярный папилломатоз протекает бессимптомно, его обнаруживают случайно, хотя иногда пациентки предъявляют неспецифические жалобы (бели, жжение и дискомфорт в области вульвы, диспареуния). Нередко вестibuлярный папилломатоз выявляют у женщин, длительно принимающих КОК. При кольпоскопии выявляются симметричные диффузные выросты эпителия в области входа во влагалище, иногда с четко видимой сосудистой петлей внутри, иногда без сосудов. Реакция при применении уксусной пробы слабая. Отличия вестibuлярного папилломатоза от типичных остроконечных кондилом заключаются в том, что последние обычно располагаются группами и несимметрично. Пациентки с вестibuлярным папилломатозом не нуждаются в деструктивном лечении, им показано наблюдение, т. к. излишняя терапия часто сопровождается осложнениями в виде дистрофических заболеваний вульвы.

Предрасполагающими факторами развития гигантской кондиломы Бушке – Левенштейна являются иммунодефицитные состояния [25], эндокринопатии, хроническая травматизация кожи, воспалительные процессы аногенитальной области, нередко беременность. Данный вид кондилом характеризуется агрессивным ростом наружу и вглубь, в подлежащие структуры дермы. Нередко у пациенток диагностируется рак [26]. Гистологически определяются очаги атипичных эпителиоцитов или высокодифференцированной плоскоклеточной карцино-

мы на фоне гистологических признаков доброкачественной кондиломы. При диагностике гигантской кондиломы иногда необходимы неоднократная биопсия, КТ или МРТ для четкой визуализации, оценки строения новообразования и выбор адекватной тактики лечения.

Несмотря на то что экзофитные кондиломы расценивают как доброкачественное заболевание и их диагностика не вызывает трудностей, у клинициста всегда должна присутствовать онкологическая настороженность, особенно в отношении диффузного, длительно и атипично протекающего кондиломатоза [27]. В таких случаях оправданно применение эксцизионных методов лечения, т.к. требуется обязательная гистологическая верификация патологических образований [28]. В литературе встречается описание кондиломатозной формы плоскоклеточного рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста с кольпоскопическим заключением «остроконечные кондиломы шейки матки» и цитологическим – LSIL и наличием ВПЧ 6 типа (высокоонкогенные типы ВПЧ не были обнаружены) [29].

В большинстве случаев пациентки с кондиломами активных жалоб не предъявляют. Иногда встречаются жалобы на бели, зуд, чувство жжения и дискомфорта в области вульвы и влагалища, дизурические расстройства, кровотечение и боль при половом контакте. Однако факт наличия образований на половых органах причиняет выраженный психологический дискомфорт некоторым женщинам и препятствует их нормальной половой жизни. Пациентки отмечают снижение качества жизни: депрессию, повышенную тревожность и чувство вины, снижение самооценки и либидо, страх по поводу возможных проблем с осуществлением репродуктивных планов, канцерофобию. Дифференциальную диагностику экзофитных кондилом необходимо проводить с контагиозным моллюском, широкой кондиломой при сифилисе, плоскоклеточной папилломой, псориазом, дерматитом, фиброэпителиальным полипом, раковой опухолью, физиологическими складками влагалища, остаточной тканью девственной плевы, выворотом слизистой оболочки мочеиспускательного канала, гипертрофированными сальными железами наружных половых органов, децидуозом при беременности.

**Высокая частота рецидивирования остроконечных кондилом вульвы, влагалища, шейки матки, перианальной области может быть связана с недиагностированными интраанальными кондиломами и ВПЧ-инфекцией анальной области**

Диагностика аногенитальных кондилом основывается на визуальной оценке при осмотре и проведении расширенной кольпо-, вульво-, вагино- и аноскопии с высоким разрешением. По показаниям назначаются консультации смежных специалистов: дерматолога (при подозрении на кожное заболевание, не ассоциированное с ВПЧ), уролога (при внутриуретральной локализации

**ЖЕНЩИНА НЕ МОЖЕТ НЕ ЗАКОНЧИТЬ МАКИЯЖ!  
А ЛЕЧЕНИЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ?**

**ИЗОПРИНОЗИН.  
ЗАВЕРШЕННЫЙ БРАД ЗДОРОВОЙ ЖЕНЩИНЫ**

**ПАЦИЕНТКИ ДОЛЖНЫ ЗНАТЬ!**  
Полный курс Изопринозина поможет избавиться от вируса папилломы человека и осложнений ПИВ.<sup>1,2</sup>

**ДОВОДИТЕ ДО КОНЦА!**

**ИЗОПРИНОЗИН.** Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Торговое наименование препарата: **ИЗОПРИНОЗИН**. Международное непатентованное или группировочное название: Инозин пранобекс & Co. Форма выпуска: таблетки 500 мг. Фармакотерапевтическая группа: иммуностимулирующее средство. Код АТХ: J05AX05. Показания к применению: лечение гриппа и других ОРВИ; инфекции, вызываемые вирусом Herpes simplex 1-го, 2-го, 3-го и 4-го типов: генитальный и лабиальный герпес, герпетический кератит, опоясывающий лишай, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейн-Барр; цитомегаловирусная инфекция; корь тяжелого течения; папилломавирусная инфекция: папилломы гортани/головных связок (фиброзного типа), папилломавирусная инфекция гениталий у мужчин и женщин, бородавки; контагиозный моллюск. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; подагра; мочекаменная болезнь; аритмии; хроническая почечная недостаточность; детский возраст до 3 лет (масса тела до 15–20 кг). Способ применения и дозы (Полная информация – см. Инструкцию по применению): Таблетки принимают внутрь после еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая доза взрослым и детям с 3 лет (масса тела от 15–20 кг) составляет 50 мг/кг в сутки, разделенная на 3–4 приема. Взрослым – по 6–8 таблеток в сутки, детям – по 1/2 таблетки на 5 кг массы тела в сутки. При тяжелых формах инфекционных заболеваний доза может быть увеличена индивидуально до 100 мг/кг массы тела в сутки, разделенных на 4–6 приемов. Максимальная суточная доза для взрослых 3–4 г/день, для детей – 50 мг/кг/сутки. Побочное действие (Полная информация – см. Инструкцию по применению): Тошнота, рвота, боль в эпигастрии; временное повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение концентрации мочевины в плазме крови; зуд; головная боль, головокружение, слабость; боль в суставах, обострение подагры. Срок годности: 5 лет. Условия отпуска: по рецепту. Рег. номер: П N015167/01 от 18.09.2008. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

<sup>1</sup>Снижает риск развития и рецидива дисплазии шейки матки и риск малигнизации патологического процесса (1-6).

<sup>2</sup>Кедрова А.Г. и соавт. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки Гинекология, 2005, №7 С. 170-174; <sup>3</sup>Клинышкова Т.В. и соавт. Результаты лечения больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями высокой степени тяжести, ассоциированными с вирусом папилломы человека. Гинекология 2012, Т. 14, № 4, С. 62-66; <sup>4</sup>Прилепская В.Н., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов // РМЖ 2007. Том 16. №3. С.14; <sup>5</sup>Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Consilium Medicum, 2014; №06: 88-92; <sup>6</sup>Шварц Г. Я., Прилепская В. Н., Мынбаев О. А. Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в - 1 (cont) - гинекологической практике. М., 2011; <sup>7</sup>Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации (Систематический обзор литературы и МЕТА-анализ применения Инозина пранобекса) «ГИНЕКОЛОГИЯ»; ТОМ 11; № 5; 2007; стр. 22-33.

РЕКЛАМА. Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам.

**teva** ISPR-RU-00362-DOK-PHARM

процесса), проктолога (при наличии обширного поражения в анальной области), иммунолога (при наличии иммунодефицитных состояний и частом рецидивировании заболевания) [30, 31].

Показания для проведения биопсии экзофитной кондиломы включают: пигментированные образования, атипичные и/или рецидивирующие кондиломы, ухудшение клинической картины при лечении, трудности диагностики, изъязвления, некроз.

Выбор метода лечения экзофитных кондилом аногенитальной области зависит от морфологии, размеров, объема поражения и локализации образований, возраста, наличия беременности у пациентки и степени квалификации врача.

К традиционным методам лечения экзофитных кондилом относятся крио-, электро-, радио- и лазерная деструкция, аргоноплазменная абляция, обработка очагов поражения химическими и цитотоксическими лекарственными препаратами, вызывающими цитолиз и некроз пораженной ткани [32–35]. Как и любые манипуляции, данные методы имеют свои недостатки – местные реакции, высокую частоту рецидивов, необходимость многократного повторения процедур.

Локальная деструкция остrokонечных кондилом не позволяет добиться полного излечения, т. к. направлена на удаление только видимых повреждений, в то время как в базальном слое может персистировать ВПЧ и в последующем вызвать рецидив заболевания.

Применение системных иммуномодулирующих средств может быть рекомендовано при рецидивирующем течении заболевания. В таких случаях рекомендуется повторная деструкция аногенитальных кондилом на фоне применения неспецифических противовирусных препаратов [30]. При комбинированной терапии – деструкции очагов поражения в сочетании с использованием препарата инозин пранобекс – эффективность лечения возрастает с 41 до 94% [36].

Неспецифическое противовирусное действие препарата заключается в повышении продукции интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$  лимфоцитами, обладающими противовирусными свойствами. Также препарат снижает образование провоспалительных цитокинов, повышает образование интерлейкинов 1 и 2, восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммуносупрессии, повышает бластогенез в популяции моноцитарных клеток, стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, повышает активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, Т-супрессоров и Т-хелперов; потенцирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов [37]. При выявлении остrokонечных кондилом в области вульвы, влагалища, шейки матки, согласно медицинской инструкции по применению, инозин пранобекс назначается по 1000 мг 3 р/сут в течение 14–28 дней в виде монотерапии или в комбинации с хирургическим лечением с трехкратным повторением указанного курса с интервалами в 1 мес. [38]. Одним из перспективных направлений профилактики аногенитального кондиломатоза является применение профилактической вакцинации против ВПЧ тех типов, которые являются самыми частыми причинами аногенитальных кондилом, – 6 и 11.

Таким образом, ВПЧ обладает тропностью к эпителиальным тканям вне зависимости от их локализации и проникает в клетку через микроскопические трещины. Клинические проявления заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, многообразны. Несмотря на то что экзофитные кондиломы расцениваются как доброкачественное заболевание и их диагностика не вызывает трудностей, у клинициста всегда должна присутствовать онкологическая настороженность, особенно в отношении рецидивирующего и длительно протекающего процесса.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 2012 Nov 20, 30(Suppl 5): F55-70. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083.
- Serour Y, Bendahmane M, Abbou Baker F, Medles M, Moueddene B, Kraiba R. HPV test by Hybrid Capture II for the diagnosis of HR-HPV persistent infection. *Med Mal Infect*, 2017, 47(7): 484-489.
- Luo ZY, Chen Q, Yang H, Lin M, Chen CY, Yang C et al. The Prevalence and Genotype of Human Papillomavirus from patients with Genital Warts in Eastern Guangdong Province. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(14): 5675-5679.
- Krueger H et al. HPV and Other Infectious Agents in Cancer. Oxford University Press. 2010, p. 540.
- Javier RT. Cell polarity proteins: common targets for tumorigenic human viruses. *Oncogene*, 2008 Nov 24, 27(55): 7031-7046.
- Kranjec C, Banks L. A systematic analysis of human papillomavirus (HPV) E6 PDZ substrates identifies MAGI-1 as a major target of HPV type 16 (HPV-16) and HPV-18 whose loss accompanies disruption of tight junctions. *J Virol*, 2011 Feb, 85(4): 1757-1764.
- Massimi P, Narayan N, Thomas M, Gammoh N, Strand S, Strand D et al. Regulation of the hDIg/hScrib/Hufl-1 tumour suppressor complex. *Exp Cell Res*, 2008 Nov 1, 314(18): 3306-3317.
- Pim D, Bergant M, Boon SS, Ganti K, Kranjec C, Massimi P et al. Human papillomaviruses and the specificity of PDZ domain targeting. *FEBS J*, 2012 Oct, 279(19): 3530-3537.
- Thomas M, Dasgupta J, Zhang Y, Chen X, Banks L. Analysis of specificity determinants in the interactions of different HPV E6 proteins with their PDZ domain-containing substrates. *Virology*, 2008 Jul 5, 376 (2): 371-378.
- Fu L, Van Doorslaer K, Chen Z, Ristriani T, Masson M, Travé G et al. Degradation of p53 by human Alphapapillomavirus E6 proteins shows a stronger correlation with phylogeny than oncogenicity. *PLoS One*, 2010 Sep 17, 5(9).
- Zanier K, Ould M'hamed Ould Sidi A, Boulade-Ladame C, Rybin V, Chappelle A, Atkinson A et al. Solution structure analysis of the HPV16 E6 oncoprotein reveals a self-association mechanism required for E6-mediated degradation of p53. *Structure*, 2012 Apr 4, 20(4): 604-617.
- Pim D, Banks L. Interaction of viral oncoproteins with cellular target molecules: infection with high-risk vs low-risk human papillomaviruses. *APMIS*, 2010 Jun, 118(6-7): 471-493.
- PaVE: Papillomavirus Episteme (accessed on 11 July 2015). <http://pave.niaid.nih>.
- Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front Biosci*, 2006 Sep 1, 11: 2286-2302.
- Сабдулаева Э.Х., Трофимов Д.Ю., Коган Е.А. и др. Новые технологии в диагностике папилломавирусной инфекции. *Мать и Дитя в Кузбассе. Спецвыпуск*, 2011, 1: 28-30./ Sabdulaeva Ekh, Trofimov DyU, Kogan EA. New

- technologies in the diagnosis of papillomavirus infection. *Mat i Ditya v Kuzbasse. Specvyпуск*, 2011, 1: 28-30.
16. Fleider LA, Tatti SA, Suzuki AV, Maldonado VA, Diaz LB, Chiesa JJ et al. Human Papillomavirus Types Involved in External Genital Warts in a Group of Argentinian Women in Buenos Aires. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2016, 20(4): 365-366.
  17. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, Cox T, Fife K, Moscicki AB et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis*, 2002 Oct 15, 35(Suppl 2): 210-224.
  18. Jansen KU, Shaw AR. Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer. *Annu Rev Med*, 2004, 55: 319-331.
  19. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*, 2006, 24(suppl 1): 1-15.
  20. Lacey CJN, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27(3): e263-270.
  21. Wang H, Qiao YL. Human papillomavirus type-distribution in condylomata acuminata of mainland China: a meta-analysis. *Int J STD AIDS*, 2008, 19(10): 680-684.
  22. Назарова Н.М., Бурменская О.В., Суламанидзе Л.А., Прилепская В.Н., Павлович С.В., Трофимов Д.Ю. Распространенность типов вируса папилломы человека аногенитальной области у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. *Акушерство и гинекология*, 2015, 12./ Nazarova NM, Burmenskaya OV, Sulamanidze LA, Prilepskaya VN, Pavlovich SV, Trofimov DYU. The prevalence of anogenital types of human papillomavirus in patients with HPV-associated cervical disease. *Akusherstvo i Ginekologija*, 2015, 12.
  23. www.issvd.org.
  24. www.ragin-std.ru.
  25. Araújo PSR, Padilha CEG, Soares MF. Buschke-Lowenstein tumor in a woman living with HIV/AIDS. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2017, 50(4): 577.
  26. Campaner AB, Cardoso FA, Fernandes GL, Veasey JV. Verrucous carcinoma of the vulva: diagnosis and treatment. *An Bras Dermatol*, 2017, 92(2): 243-245.
  27. Erman-Vlahovic M, Vlahovic J, Mrcela M, Hrgovic Z. Coexistence of Condylomata Acuminata with Warty Squamous Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. *Med Arch*, 2017, 71(1): 72-75.
  28. Koukoura O, Klados G, Strataki M, Daponte A. A rapidly growing vulvar condyloma acuminatum in a young patient. *BMJ Case Rep*, 2015 Jun 24.
  29. Masuda M, Abiko K, Minamiguchi S, Murakami R, Baba T and Konishi I. Case of rapidly progressing condylomatous squamous cell carcinoma of the uterine cervix associated with low-risk human papillomavirus type 6. *J Obstet. Gynaecol. Res.*, 2017. doi: 10.1111/jog.13553.
  30. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных аногенитальными (венерическими) бородавками. Под ред. Перламутрова Ю.Н., Рахматулиной М.Р., Соколовского Е.В., Черновой Н.И. М., 2013. / Federal clinical guidelines for managing patients with anogenital (venereal) warts. Ed. Perlamutrova YuN, Rakhmatulina MR, Sokolovsky EV, Chernova NI. M., 2013.
  31. Приказ 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)»/ Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 572n «On the Approval of the Procedure for Rendering Medical Assistance in Obstetrics and Gynecology (excluding the assisted reproductive technologies)» of November 1, 2012
  32. Bertolotti A, Dupin N, Bouscarat F, Milpied B, Derancourt C. Cryotherapy to treat anogenital warts in nonimmunocompromised adults: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(3): 518-526.
  33. Grillo-Ardila CF, Angel-Müller E, Salazar-Díaz LC, Gaitán HG, Ruiz-Parra AI, Lethaby A. Imiquimod for anogenital warts in non-immunocompromised adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 11: CD010389.
  34. Sharma N, Sharma S, Singhal C. A Comparative Study of Liquid Nitrogen Cryotherapy as Monotherapy versus in Combination with Podophyllin in the Treatment of Condyloma Acuminata. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(3): WC01-WC05.
  35. Yang LJ, Zhu DN, Dang YL, Zhao X. Treatment of condyloma acuminata in pregnant women with cryotherapy combined with proanthocyanidins: Outcome and safety. *Exp Ther Med*, 2016, 11(6): 2391-2394.
  36. Malgouyat J. A new approach to the treatment of genital condyloma in women. *Gynaecol*, 1983, 34: 415-7.
  37. Шварц Г.Я., Прилепская В.Н., Мынбаев О.А. Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике. М., 2011. 83 с./ Shvarts GYa, Prilepskaya VN, Mynbayev OA. Isoprinisone for the treatment of papillomavirus infection in gynecological practice. M., 2011. 83 p.
  38. Изопринозин (Isoprinisone). Инструкция по применению./ Isoprinisone. Instructions for use.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Назарова Нисо Мирзоевна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

**Некрасова Мария Евгеньевна** – аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

**Прилепская Вера Николаевна** – д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ

**Гусаков Кирилл Ильич** – аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

**Трофимов Дмитрий Юрьевич** – д.биол.н., заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Статья создана при поддержке ООО «Тева».  
За дополнительной информацией обращаться:  
ООО «Тева», Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35.  
Тел.: +7 495 644-22-34, факс: +7 495 644-22-35  
www.teva.ru ISPR-RU-00500-DOK

Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения.  
Не предназначено для демонстрации пациентам.

И.А. АПОЛИХИНА<sup>1,2</sup>, А.В. СОКОЛОВА<sup>1</sup>, А.С. САИДОВА<sup>1</sup>, Е.А. ГОРБУНОВА<sup>1</sup><sup>1</sup> ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России<sup>2</sup> ИПО ФГАО ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

# АУТОЛОГИЧНАЯ ПЛАЗМА, ОБОГАЩЕННАЯ ТРОМБОЦИТАМИ, В СОЧЕТАНИИ С ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ –

## НОВЫЙ МЕТОД МАЛОИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ СТРЕССОВОГО НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ У ЖЕНЩИН

Стрессовое недержание мочи (НМ) является распространенным заболеванием и встречается среди женщин в два раза чаще, чем у мужчин. Причины стрессового НМ заключаются в недостаточности замыкательной функции сфинктера уретры и/или обусловлены гипермобильностью уретры, поэтому для лечения данного заболевания оправданы способы, направленные на улучшение замыкательной функции уретры, т. е. использование объемообразующих средств. Побочные эффекты и ограниченное по времени купирование симптомов НМ после введения объемообразующих средств, осложнения после хирургических операций приводят к поиску альтернативных методов лечения, способных восстановить естественный физиологический механизм удержания мочи. Результаты исследования свидетельствуют о том, что введение в периуретральную область комбинации аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, с гиалуроновой кислотой является безопасным и эффективным методом лечения стрессового НМ у женщин.

**Ключевые слова:** стрессовое недержание мочи, аутологичная плазма, гиалуроновая кислота.

I.A. APOLIKHINA<sup>1,2</sup>, A.V. SOKOLOVA<sup>1</sup>, A.S. SAIDOVA<sup>1</sup>, E.A. GORBUNOVA<sup>1</sup><sup>1</sup> Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)

AUTOLOGOUS PLATELET-RICH PLASMA COMBINED WITH HYALURONIC ACID IS A NEW METHOD OF MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF STRESS URINARY INCONTINENCE IN WOMEN

Stress urinary incontinence (SUI) is a common disease. It is 2 times more common among women than in men. The causes of SUI are the insufficiency of the closing function of the sphincter of the bladder and/or hypermobility of the urethra. For this reason, methods aimed at improving the closing function of the urethra, i.e., the use of volume-forming agents are justified for the treatment of this disease. Side effects and time-limited relief of symptoms of urinary incontinence after the application of volume-forming agents, or at the other hand complications after surgery lead to the search for alternative treatments that can restore the natural physiological mechanism of urinary retention. This study demonstrates that administration of platelet-rich autologous plasma in combination with hyaluronic acid in the periurethral region is a safe and effective method of treatment of SUI in women.

**Keywords:** stress urinary incontinence, autologous plasma, hyaluronic acid.

### ВВЕДЕНИЕ

Недержание мочи (НМ) является актуальной медицинской проблемой и чаще встречается среди женщин, чем у мужчин [1]. Большая часть случаев НМ мочи приходится на стрессовый тип [2]. Стрессовое НМ у женщин – это непроизвольная потеря мочи, возникающая при повышении внутрибрюшного давления в результате физического напряжения, кашля, поднятия тяжести и прочих действий. Патофизиология стрессового НМ у женщин обусловлена сфинктерной недостаточностью и/или гипермобильностью уретры, поэтому для лечения данного заболевания оправданы методы, направленные на улучшение замыкательной функции уретры. Кроме того, анатомические особенности женского мочеиспускательного канала (его длина и отсутствие резких изгибов) позволяют применять объемообразующие средства, которые способствуют повышению внутриуретрального давления и, следовательно, купируют симптомы стрессового НМ. В зарубежной и отечественной литературе имеют-

ся многочисленные данные о различных объемообразующих средствах, таких как аутожир, коллаген, силикон, циркониевые шарики и др., имеющих ряд недостатков: миграция в соседние органы и ткани, воспалительные процессы в месте введения, возможность аллергических реакций, ограниченный и непродолжительный лечебный эффект и техническая сложность процедуры введения [3]. Одним из современных и широко применяемых средств для лечения стрессового НМ являются препараты на основе гиалуроновой кислоты. Кроме улучшения сопоставления поверхностей слизистых оболочек стенок уретры, повышения давления в мочеиспускательном канале, гиалуроновая кислота стимулирует образование собственных коллагеновых волокон. Однако пациенты, получавшие лечение препаратами, состоящими из декстраномера и гиалуроновой кислоты, в 16% случаев имели более высокий уровень осложнений в месте введения (по сравнению с инъекциями коллагена). Имеющиеся литературные данные относительно применения объемообразующих средств в лечении женщин со-

стрессовым НМ остаются недостаточными и требуют дальнейшего изучения [4]. Побочные эффекты и ограниченное по времени купирование симптомов НМ после введения объемообразующих средств, осложнения после хирургических операций (преимущественно слинговых уретропексий) приводят к поиску альтернативных методов лечения, способных восстановить естественный физиологический механизм удержания мочи [5–7]. Современные объемообразующие средства должны иметь особые характеристики, такие как отсутствие склонности к миграции, не должны быстро распадаться и вызывать воспалительные реакции, оставаясь при этом эффективными, безопасными в использовании и иметь способность рассасываться со временем. Таким эффективным средством может стать комбинация гиалуроновой кислоты и аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP – HA), которая идеально соответствует вышепредъявленным критериям.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были включены 19 женщин с подтвержденным диагнозом «стрессовое НМ», у которых отсутствовал или был незначительным эффект от проводимой консервативной терапии в виде тренировок мышц тазового дна в режиме биологической обратной связи в течение 2–3 месяцев. Возраст пациенток составил от 29 до 78 лет. Во время гинекологического осмотра оценивались симптомы НМ: кашлевой тест, проба Вальсальвы, Q-tip-тест, определялись симптомы опущения тазовых органов. Также выполнялось комбинированное уродинамическое исследование (КУДИ). При проведении сравнительного анализа у 7 женщин были положительные пробы с натуживанием и/или кашлевая проба. До лечения Q-tip-тест превышал 35° у 12 женщин из 19, а после лечения сохранялся у трех женщин. Пациентки, имеющие заболевания, влияющие на работу мочеполовой системы, в частности неврологические заболевания, исключались. Женщинам проводились общеклинические обследования, которые включали клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму, общий анализ мочи, а также

мазок на флору. Противопоказаниями к введению комбинации PRP с гиалуроновой кислотой являлись: острые инфекционные и хронические заболевания в стадии обострения, онкологические заболевания, экстрагенитальные, в т. ч. аутоиммунные и системные, заболевания в стадии обострения, лихорадка неясного генеза, острое нарушение кровообращения, системные заболевания крови и коагулопатии, прием НПВП, антикоагулянтов и антиагрегантов, уровень гемоглобина < 100 г/л, тромбоцитов < 150 000 × 10<sup>9</sup>/л, беременность и период лактации, сопутствующий пролапс тазовых органов II степени и более, длина уретры менее 2,0 см, инфравезикальная обструкция, наличие рецидивирующей инфекции мочевых путей, аномалии развития нижних мочевых путей, индивидуальная непереносимость гиалуроновой кислоты.

## СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПЛАЗМОЙ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ, В СОЧЕТАНИИ С ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Пациенткам проводилось лечение в отделении эстетической гинекологии и реабилитации НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова в течение 2016–2018 гг. Женщинам с подтвержденным диагнозом «стрессовое НМ» в гинекологическом кресле под местной анестезией Катеджелем в объеме 6 мл с экспозицией 10 минут проводилось введение PRP – HA при помощи проводника Люэра в подслизистый слой средней трети уретры в позициях, соответствующих 3, 6, 9 и 12 часам условного циферблата (по 1 мл в каждую точку). Проводник Люэра (рис. 1, 3, 4) позволяет избежать травматизации уретры и периуретральной ткани и способствует прицельному и более точному введению PRP с гиалуроновой кислотой на уровень средней трети уретры, сводя к минимуму неточности, которые могут быть обусловлены человеческим фактором. Для приготовления комбинации PRP – HA использовалось специальное запатентованное медицинское изделие (BCT-HA, Cellular matrix, Regen Lab, РУ РЗН 2016/3845), содержащее 40 мг 2%-ной неретикулированной гиалуроновой кислоты с плотностью 1550 кДа, инертный сепарирующий

**Рисунок 1.** Отметка длины уретры на проводнике Люэра соответствует длине уретры пациентки



**Рисунок 2.** Вид пробирки Cellular Matrix BCT-HA после центрифугирования



Содержимое пробирки разделяется на четыре слоя – гиалуроновая кислота, PRP, разделяющий гель и эритроцитарно-лейкоцитарная смесь

**Рисунок 3.** Введение проводника Люэра в мочеиспускательный канал до обозначенной метки С (для конкретной пациентки)



гель и антикоагулянт цитрат натрия. В процессе центрифугирования в данном изделии в течение 5 минут на гравитационной скорости 1500 G компоненты крови разделялись на следующие фракции: плазму, тромбоциты, лейкоциты и эритроциты, в то время как разделительный гель, изменяя свою консистенцию, перемещался вверх и отделял эритроциты и провоспалительные гранулоциты, имеющие более высокую плотность, при этом оставляя плазму крови с повышенной концентрацией тромбоцитов и в верхней части пробирки (рис. 2). Комплементарность PRP и HA заключается в способности молекулы гиалуроновой кислоты при введении в ткани образовывать микроскопические сети, в которых задерживаются и активируются тромбоциты, высвобождая многочисленные факторы роста [20]. В течение 7 дней после периуретрального введения PRP – HA «встроенные» в фибриново-гликозаминогликановую сеть тромбоциты продолжали выделять биологически активные вещества, направленные на регенерацию и восстановление соединительной ткани, согласно данным литературы [21].

Сразу после периуретрального введения комбинации гиалуроновой кислоты с обогащенной тромбоцитами плазмой у пациенток вновь проводились специальные пробы, определяющие наличие подтекания мочи. После манипуляции пациенты наблюдались в течение 2 часов и выписывались после самостоятельного акта мочеиспускания. Женщины не получали профилактическую антибактериальную терапию, поскольку плазма, обогащенная тромбоцитами, сама по себе обладает уникальными антибактериальными свойствами. Она аутологична и полностью совместима с тканями пациентки, не вызывает воспалительных реакций и процессов отторжения. В течение 10–14 дней после введения PRP – HA пациенткам не рекомендовали половые контакты, тепловые процедуры, прием антикоагулянтов, НПВС и антиагрегантов. Эффективность процедуры оценивали через 1, 3, 6 и 12 месяцев по клинической картине, данным гинекологического осмотра, функциональным пробам, урофлоуметрии и КУДИ.

**Рисунок 4.** Последовательное введение PRP – HA иглой толщиной 20 G, длиной 70 мм в подслизистый слой средней трети уретры в позициях, соответствующих 3, 6, 9 и 12 часам условного циферблата (по 1 мл в каждую точку)



## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 19 пациенток у 2 отсутствовали симптомы пролапса тазовых органов, 11 женщин имели опущение стенок влагалища I степени, 6 женщин – II степени. Во время анестезии с помощью Катеджеля у одной пациентки возникла аллергическая реакция в виде отека слизистой уретры, отмечались urgentные позывы на мочеиспускание, и она сразу была исключена из исследования. После введения PRP – HA в течение 1–3 месяцев у всех пациенток отсутствовали эпизоды потери мочи, в 12 случаях потребовалось двукратное введение PRP – HA с интервалом в 6 месяцев. У шести женщин обогащенная тромбоцитами PRP – HA в сочетании с ГК вводилась однократно, и выраженность лечебного эффекта сохранялась в течение 1, 3, 6 и 12 месяцев. По истечении указанного срока в случае снижения клинического эффекта от введения PRP – HA пациентки самостоятельно проводили тренировки мышц тазового дна на аппарате k-Goal в режиме биологической обратной связи три раза в неделю по 15 минут. В одном случае потребовались три процедуры введения PRP – HA с интервалом в 3 месяца для купирования симптомов стрессового НМ. Сразу после введения PRP – HA у 7 пациенток наблюдались отрицательные функциональные пробы: кашлевая и Вальсальвы. Результаты КУДИ до и через 3 месяца наблюдения продемонстрировали улучшение исходных показателей недостаточности замыкательного аппарата уретры (на основании профилометрии и цистометрии). Было выявлено повышение максимального уретрального давления закрытия, которое составило в среднем 50 см вод. ст., по сравнению с исходными данными. При выполнении цистометрии кашлевая проба была отрицательной у 18 пациенток. У большинства пациенток не только улучшилась, но и сохранилась на протяжении 6 месяцев максимальная скорость потока мочи (среднее  $Q_{max}$  стало 32,6).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Гиалуроновая кислота (ГК) – уникальный гликозаминогликан, который способен в водных растворах преобразовыв-

ваться в трехмерную структуру, образуя матрикс, обладающий выраженными вязкоупругими свойствами, что позволяет применять ГК в качестве плотного каркаса, который обеспечивает мгновенную механическую компрессию средней трети уретры и повышение давления закрытия в уретре. Гели на основе гиалуроновой кислоты обладают особыми реологическими свойствами, позволяющими ей сохранять вязкоупругие свойства даже при низких концентрациях [8]. В настоящее время подтверждено участие ГК в процессах восстановления и регенерации тканей, клеточной дифференцировке, морфогенезе, ангиогенезе и процессе воспаления. При экзогенном введении ГК улучшает структуру соединительной ткани, запускает процессы регенерации, тормозит миграцию гранулоцитов, макрофагов и лимфоцитов периферической крови, не снижая активность фибробластов и эпителиальных клеток [8]. Одна из основных функций ГК – связывание воды, что способствует улучшению дренажной функции в тканях, улучшает их гидрофильность и эластичность и в течение последующих 2–3 недель при периуретральном введении стимулирует образование собственных коллагеновых волокон в пубоуретральных связках, способствуя повышению плотности соединительной ткани.

Плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP), – это препарат, получаемый из крови пациента, содержащий аутологичную плазму с повышенной концентрацией тромбоцитов. Механизм действия PRP заключается в способности тромбоцитов при активации высвобождать из гранул многочисленные факторы роста (VEGF, EGF, PDGF, TGF-β,

FGF и пр.) и цито- и хемокины, которые способствуют пролиферации, дифференцировке и миграции клеток, ответственных за регенерацию тканей [9–11].

Важным функциональным свойством плазмы, богатой тромбоцитами, является ее способность активировать фибробласты, которые, в свою очередь, стимулируют синтез коллагена III типа и компонентов основного вещества дермы, а именно гиалуроновой кислоты и эластина, что в комплексе способствует образованию молодой соединительной ткани, стимулирует ангиогенез, уменьшает воспаление и сроки репарации тканей [12–14]. PRP также содержит и ингибиторы ангиогенеза (эндостатин, фибронектин, PF4, α2-макроглобулин и др.), которые, согласно механизму обратной отрицательной связи, ограничивают избыточный ангиогенез [15].

Позитивное действие PRP включает сбалансированное сочетание провоспалительных и противовоспалительных факторов. PRP также подавляет высвобождение цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8), уменьшая воспалительную реакцию. Важно, что плазма, обогащенная тромбоцитами, обладает противомикробной активностью, прежде всего в отношении *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, в т. ч. пенициллин-резистентного, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* [16, 17]. Собственно, плазма крови обладает противовоспалительным и обезболивающим действиями, сопоставимыми с влиянием кортикостероидных препаратов [18, 19].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности и безопасности применения PRP

ШВЕЙЦАРСКИЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДЕЛИЯ REGEN LAB ВЫСОЧАЙШЕГО КАЧЕСТВА ПРОИЗВЕДЕНЫ ПО СТАНДАРТАМ GMP И СЕРТИФИЦИРОВАНЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ КЛЕТОЧНЫХ PRP-ПРЕПАРАТОВ.

## ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ МОЛОДОСТЬ И УВЕРЕННОСТЬ КАЖДЫЙ ДЕНЬ



Реклама

Эксклюзивный дистрибьютор Regen Lab в России –  
«КОРПОРАЦИЯ ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»  
Москва, Новый Арбат, 31/12, тел.: +7 (495) 637 6276.  
www.aestpharm.ru

- ЛЕЧЕНИЕ СТРЕССОВОГО НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ
- ПОВЫШЕНИЕ КАЧЕСТВА ПОЛОВОЙ ЖИЗНИ
- УСТРАНЕНИЕ СУХОСТИ СЛИЗИСТОЙ
- ЛЕЧЕНИЕ АТРОФИЙ

Аутологичный тромбин при использовании набора Regen LAB Plus формирует PRP-аутогель, активует тромбоциты и пролонгирует действие факторов роста в ткани. Это обеспечивает мощный заживляющий и омолаживающий эффект, а также улучшает микроциркуляцию и функцию желез слизистой оболочки.

Cellular Matrix – единственная в мире запатентованная комбинация в одной пробирке специально созданной гиалуроновой кислоты и A-PRP – объединяет регенераторные возможности аутологичной PRP и ремоделирующее биологическое действие гиалуроновой кислоты.

НАПРАВЛЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ	ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ	КУРС ЛЕЧЕНИЯ
<b>Коррекция эстетических дефектов половых органов:</b> объемная асимметрия, липодистрофия, снижение упругости и эластичности больших и малых половых губ, рубцовые деформации.	<b>Cellular Matrix</b>	<b>Cellular Matrix</b> Две процедуры с интервалом 1–3 мес., повторный курс через 12–18 мес.
	<b>Regen ACR Plus</b>	<b>Regen ACR Plus</b> Три процедуры с интервалом 3–5 недель, повторный курс через 12 месяцев.
<b>Улучшение трофики и васкуляризации точки G, клитора и преддверия влагалища</b> при снижении чувствительности во время полового акта (как следствие травматичных родов, менопаузы, потери упругости и объема).	<b>Cellular Matrix</b>	<b>Cellular Matrix</b> Две процедуры с интервалом 1–3 мес., повторный курс через 12–18 мес.
	<b>Regen ACR Plus</b>	<b>Regen ACR Plus</b> Три процедуры с интервалом 3–5 недель, повторный курс через 12 месяцев.
<b>Стрессовое недержание мочи</b> (при физических нагрузках, кашле, чихании, во время полового акта).	<b>Cellular Matrix</b>	<b>Cellular Matrix</b> Три процедуры с интервалом 1 месяца, повторный курс через 12–18 мес.
	<b>Regen BCT</b>	<b>Regen BCT</b> Три процедуры с интервалом 2–4 недели, повторный курс через 12 месяцев.
<b>Склеротрофический лихен и генитоурINARYНЫЙ синдром</b> (сухость, болезненность, вагинит, цервицит).	<b>Cellular Matrix</b>	<b>Cellular Matrix</b> Три процедуры с интервалом 1 месяца, повторный курс через 12 мес.
	<b>Regen BCT</b>	<b>Regen BCT</b> Три процедуры с интервалом 2–4 недели, повторный курс через 12 месяцев.



в сочетании с ГК в лечении стрессового НМ у женщин.

Согласно данным литературы, PRP и НА не оказывают друг на друга негативного действия, напротив, добавление НА к PRP оказывает более сильное противовоспалительное действие и значительно ускоряет процессы регенерации по сравнению с отдельным применением как гиалуроновой кислоты, так и плазмы, обогащенной тромбоцитами, что способствует повышению эффективности процедуры в несколько раз и увеличивает продолжительность клинических результатов [22–24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные показали, что наибольшая эффективность от введения комбинации плазмы, обогащенной тромбоцитами, и гиалуроновой кислоты определялась у

женщин репродуктивного возраста (до 45 лет). Лучшие результаты удержания мочи были продемонстрированы у пациенток с I степенью пролапса тазовых органов.

Недостаточная эффективность от консервативного лечения стрессового НМ, осложнения после операций и применение неаутологичных объемобразующих ЛС приводят к поиску альтернативных методов лечения, способных восстановить физиологический механизм естественного удержания мочи. Проведенное исследование показало, что введение комбинации аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, с гиалуроновой кислотой является безопасным и вместе с тем эффективным методом лечения стрессового НМ у женщин, способствует быстрому купированию симптомов болезни. 

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Gibbs CF, Johnson TM and Ouslander JG. Office management of geriatric urinary incontinence. *Am J Med*, 2007, 120(3): 211–20.
- Аполихина И.А., Саидова А.С., Махмеджанова Ф.Н. Применение объемобразующих средств в лечении стрессового недержания мочи у женщин. *Акушерство и гинекология*, 2011, 7: 21–25. / Apolikhina IA, Saidova AS, Makhmedzhanova FN. The use of volume-forming agents in the treatment of stress urinary incontinence in women. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2011, 7: 21–25.
- Аполихина И.А., Саидова А.С., Кубицкая Ю.В. Способ лечения стрессового и смешанного типов недержания мочи у женщин. М., 2010: 2–3. / Apolikhina IA, Saidova AS, Kubitskaya YuV. The method of treatment of stress and mixed types of urinary incontinence in women. М., 2010: 2–3.
- Kirchin V, Page T, Keegan PE, Atiemo KO, Cody JD, McClinton S, Aluko P. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Sys. Rev*, 2017 Jul 25, 7.
- Kerr LA. Bulking agents in the treatment of stress urinary incontinence: history, outcomes, patient populations, and reimbursement profile. *Rev Urol*, 2005, 7(1): 3–11.
- Shamliyan TA et al. Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women. *Ann Intern Med*, 2008, 148(6): 459–73.
- Gilchrist AS and Rovner ES. Managing complications of slings. *Curr Opin Urol*, 2011, 21(4): 291–6.
- Сигаева Н.Н., Колесов С.В., Назаров П.В., Вильданова Р.Р. Химическая модификация гиалуроновой кислоты и ее применение в медицине. *Химия, вестник Башкирского университета*, 2012, 17(3): 1220–1222. / Sigayeva NN, Kolesov SV, Nazarov PV, Vildanova RR. Chemical modification of hyaluronic acid and its use in medicine. *Khimiya, Vestnik Bashkirskogo Universiteta*, 2012, 17 (3): 1220–1222.
- Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*, 2006, 118(6): 147–159.
- Everts PA, Brown Mahoney C, Hoffmann JJ, Schönberger JP, Box HA, van Zundert A, Knape JT Platelet-rich plasma preparation using three devices: implications for platelet activation and platelet growth factor release. *Growth Factors*, 2006 Sep, 24(3): 165–71.
- Wu PI, Diaz R, Borg-Stein J. Platelet-rich plasma. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2016, 27(4): 825–853.
- Andia I, Maffulli N. Joint pathology and platelet rich plasma therapies. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12(1): 7–22.
- Eppley B, Pietrzak W, Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*, 2006, 118(6): 147–159.
- Kazakos K, Lyras D, Verettas D, et al. The use of autologous PRP gel as an aid in the management of acute trauma wounds. *Injury*, 2009, 40(8): 801–805.
- Зорин В.Л., Зорина А.И. PRP в косметологии. Что нового? Обзор. Часть 1. *Эстетическая медицина*, 2014, XIII(3): 373–281. / Zorin VL, Zorina AI. PRP in cosmetology. What's new? Overview. Part 1. *Esteticheskaya Meditsina*, 2014, XIII (3): 373–281
- Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, Szczepanski T, Król W, Wielkkoszynski T. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Br*, 2007, 89(3): 417–420.
- Schauber J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol*, 2008 Aug, 122(2): 261–266.
- Peerbooms JCI, Sluimer J, Bruijn DJ, Gosens T. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up. *Am J Sports Med*, 2010 Feb, 38(2): 255–62.
- Descalzi F, Ulivi V, Cancedda R, Piscitelli F, Luongo L, Guida F, Gatta L, Maione S, Di Marzo V. Platelet-rich plasma exerts antinociceptive activity by a peripheral endocannabinoid-related mechanism. *Tissue Eng part A*, 2013, 6(275): ra34.
- Roubelakis MG, Trohatou O, Roubelakis A, Mili E, Kalaitzopoulos, Papazoglou G, Pappa KI, Anagnostou NP. Platelet-rich plasma (PRP) promotes fetal mesenchymal stem/stromal cell migration and wound healing process. *Stem Cell Rev*, 2014, 10(3): 417–428.
- Antoine Turzi & Regen Lab team Biobridge foundation editions «PRP standardization & cells therapies» by Editions Favre SA, Lausanne, Switzerland, 2018, 5 с.
- Chen WH, Lo WC. Synergistic anabolic action of hyaluronic acid and platelet-rich plasma on cartilage regeneration in osteoarthritis therapy. *Biomaterials*, 2014, 35(36): 9599–9607.
- Chen WH, Lin CM, Huang CF, Hsu WC, Lee CH, Ou KL, Dubey NK, Deng WP. Functional recovery in osteoarthritis chondrocytes through hyaluronic acid and platelet-rich plasma-inhibited infrapatellar fat pad adipocytes. *Am J Sports med*, 2016, 44(10): 2696–2705.
- Chen SH, Kuan TS, Wu WT, Chou LW. Clinical effectiveness in severe knee osteoarthritis after intra-articular platelet-rich plasma therapy in association with hyaluronic acid injection: three case reports. *Clinical Intervention in Aging*, 2016, 11: 1213–1219.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Аполихина Инна Анатольевна** – д.м.н., профессор, врач акушер-гинеколог высшей категории, физиотерапевт, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАО ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

**Соколова Анастасия Владимировна** – врач акушер-гинеколог, аспирант отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

**Саидова Айна Салавдиновна** – к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

**Горбунова Елена Алексеевна** – врач акушер-гинеколог, физиотерапевт отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

21-23 НОЯБРЯ 2018 ГОДА

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



**XI** ВСЕРОССИЙСКИЙ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
КОНГРЕСС

# АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И НЕОНАТОЛОГИИ

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

По традиции в конгрессе примут участие ведущие специалисты России, стран Европы, Азии, Америки.

В рамках конгресса будет предоставлена возможность ознакомиться с организацией деятельности профильных отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»; состоится обсуждение клинических рекомендаций по ключевым проблемам анестезиологии и реаниматологии в акушерстве и неонатологии; будут проведены лекции, школы, круглые столы, мастер-классы, клинические разборы, обучающие семинары и тренинги.

## В период работы конгресса планируется:

- Ежегодная конференция делегатов Общероссийской общественной организации содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов»
- Рабочее совещание Комитета Ассоциации анестезиологов-реаниматологов России по анестезиологии-реаниматологии в акушерстве
- Конкурс молодых ученых и врачей-исследователей в области неонатологии, анестезиологии и реаниматологии
- Школа медицинских сестер – анестезистов в акушерстве
- Школа неонатальных медицинских сестер
- Курс «Обучай учителей»
- Школа WFSA «Основы лечения боли» (EPM)
- Специализированная выставочная экспозиция ведущих отечественных и зарубежных фармацевтических компаний

Документация по данному образовательному мероприятию представляется в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО.

## Регистрационный взнос

До 21.08.2018	С 22.08.2018	Один день до 21.08.2018	Один день с 22.08.2018
<b>4 500 руб.</b>	<b>3 000 руб.</b>	<b>2 500 руб.</b>	<b>3 000 руб.</b>
Студенты	Школы медицинских сестер	Публикация дополнительного тезиса	
<b>бесплатно</b>	<b>бесплатно</b>	<b>300 руб.</b>	

Реклама

**МЕДИ Экспо** Тел./факс: +7 (495) 721-88-66, e-mail: expo@mediexpo.ru

Реклама



## Контакты:

### ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ В НАУЧНОЙ ПРОГРАММЕ

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

**Неонатология:**  
**Дегтярев Дмитрий Николаевич**  
d\_degtiarev@oparina4.ru  
**Ионов Олег Вадимович**  
o\_ionov@oparina4.ru

**Анестезиология:**  
**Пырегов Алексей Викторович**  
a\_pyregov@oparina4.ru

**По вопросам участия в конкурсе  
молодых ученых:**  
**Зубков Виктор Васильевич**  
v\_zubkov@oparina4.ru

**По вопросам регистрации  
участников и получения тезисов:**  
**Сизова Мария**  
reg@mediexpo.ru  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)  
моб.: +7 (929) 646-51-66

**По вопросам бронирования гостиниц:**  
**Лазарева Елена**  
hotel@mediexpo.ru  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 119)  
моб.: +7 (926) 095-29-02

**По вопросам участия в выставке:**  
**Терен Виолетта**  
Менеджер проекта  
teren@mediexpo.ru  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 106)  
моб.: +7 (926) 611-23-75

**Гудзь Екатерина**  
Менеджер по работе с клиентами  
E-mail: ekaterina@mediexpo.ru  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 118)  
моб.: +7 (926) 912-91-28

# КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ: МИОМА МАТКИ ГИГАНТСКИХ РАЗМЕРОВ

## ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ

В статье рассматривается клинический случай пациентки с гигантской миомой матки. Описываются особенности оперативного вмешательства и послеоперационного ведения пациентки. В публикации авторы отражают дискуссионные вопросы, касающиеся объема операции у пациенток с большими и гигантскими миомами матки и прогнозы репродуктивных исходов у данной когорты женщин.

**Ключевые слова:** миома матки, оперативное лечение, послеоперационное ведение, метропластика.

N.A. BURALKINA, G.A. VLASOV, A.V. VEREDCHENKO, V.V. CHURSIN, A.V. ASATUROVA, E.P. FEDOTKINA, E.A. KALABUKHOVA, V.D. CHUPRYKIN  
 Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia  
 CLINICAL OBSERVATION: GIANT UTERINE MYOMA. THE TACTIC OF SURGICAL TREATMENT AND POSTOPERATIVE MANAGEMENT  
 The article deals with the clinical case of a patient with giant uterine myoma. It presents the features of surgical intervention and postoperative management of the patient. In the publication, the authors discuss the issues concerning the scope of the surgery in patients with large and giant uterine myomas and prognosis of reproductive outcomes in this cohort of women.

**Keywords:** uterine myoma, surgical treatment, postoperative management, metroplasty surgery.

**М**иома матки – одно из наиболее распространенных заболеваний женской половой системы. Это доброкачественное новообразование представляет собой моноклональную опухоль из гладкомышечных клеток миометрия. Опухоль развивается из единственной аномальной клетки, которая приобретает способность нерегулируемого роста в результате мутации. Распространенность миомы матки составляет от 25 до 40% среди женщин репродуктивного возраста. Частота выявления заболевания повышается в среднем и старшем репродуктивном возрасте и снижается с наступлением менопаузы [1]. У пациенток старше 35 лет миома обнаруживается в более чем 50% случаев. Миомы матки могут различаться в размерах от микроскопического образования до гигантского миоматозного узла, грубо деформирующего полость матки. Большими считаются миоматозные узлы, диаметр которых превышает 4,0 см, гигантские миомы – это узлы, диаметр которых превышает 9,0 см, а вес достигает 800 г и более [2]. В большинстве публикаций отмечается, что распространенность больших миом невысока, особенно в развитых странах, что может быть обусловлено ранней диагностикой заболевания [3]. Проведенный анализ данных в системе PubMed в строке поиска с ключевыми словами «гигантская» или «большая миома матки» показал наличие единичных публикаций, в основном касающихся методов их оперативного лечения – миомэктомия и гистерэктомия. Клинический опыт хирургического отделения нашего ФГБУ «НМИЦАГиП» им. академика В.И. Кулакова МЗРФ показывает, что миомэктомия зани-

мает лидирующие позиции по оказанию хирургической помощи женщинам репродуктивного возраста с миомой тела матки. В среднем за год отделением выполняется около 221±15,3 миомэктомий. За последние 5 лет отмечена отчетливая тенденция к увеличению количества подобных операций и увеличение среднего возраста данной когорты пациенток. В практике хирурги все чаще сталкиваются с технически сложными операциями ввиду больших размеров миоматозных узлов у молодых пациенток с нереализованной репродуктивной функцией и настойчивым желанием сохранить орган, несмотря на сомнительный прогноз фертильности в будущем.

Больная М., 31 года, обратилась в поликлиническое отделение Центра с жалобами на отсутствие беременности в течение 10 лет регулярной половой жизни без контрацепции, тянущие боли внизу живота, периодические запоры. При изучении анамнеза выяснено, что пациентка наблюдалась по месту жительства с диагнозом «миома матки» в течение 8 лет. По данным первого ультразвукового исследования органов малого таза (2009 г.) тело матки было увеличено в размерах до 12 недель беременности за счет множественных миоматозных узлов с наибольшим диаметром 7 см. По месту жительства выполнена миомэктомия лапаротомным доступом. Пациентка динамически наблюдалась, консервативную терапию не получала. Через 4 года (2013 г.) зарегистрирован рецидив заболевания с проведением миомэктомии лапаротомным доступом. В послеоперационном периоде проводилась терапия агн-Рг в течение 4 месяцев. Через 4 года (2017 г.) вновь отмечен усиленный

рост миомы. В апреле 2017 г. больная госпитализируется в отделение общей хирургии Центра.

При сборе анамнеза среди перенесенных заболеваний отмечена железодефицитная анемия легкой степени тяжести (минимальное содержание Hb составляло 90 г/л). Наследственность не отягощена. Анализ репродуктивной функции показал, что менархе наступило в 13 лет, менструации установились сразу, цикл через 28 дней, регулярный, менструальное кровотечение – 5 дней, умеренное, безболезненное. При объективном осмотре рост женщины был 161 см, масса тела – 70 кг. При бимануальном исследовании всю полость малого таза занимает тело матки, увеличенное до 30–32 недель беременности, деформированное множественными миоматозными узлами, плотное, ограниченное в подвижности, безболезненное. Верхний полюс миомы достигает мечевидного отростка.

По УЗИ органов малого таза и брюшной полости тело матки представлено множественными миоматозными узлами различной формы и величины общим объемом 12760,3 см<sup>3</sup>. Размеры матки были длиной 15,2 см, толщиной – 10,7 см, шириной – 14,5 см. Эндометрий – 0,9 см. Левый яичник размерами 4,0 см x 3,6 см x 2,3 см. В правом яичнике определяется анэхогенное образование крупносетчатой структуры с нитями фибрина диаметром 7,1 см. Заключение: Множественная миома матки. Киста желтого тела правого яичника.

Результаты предоперационных лабораторных исследований показали снижение уровня гемоглобина в клиническом анализе крови до 101 г/л. Результаты исследования крови на онкомаркеры были в пределах референсных значений (СА 125 – 15,5 ед/мл; СЕА – 0,62 ед/мл), других стандартных обследований – в пределах нормальных величин. Больную осмотрел терапевт, анестезиолог, противопоказаний к оперативному лечению не выявлено. Пациентке установлен клинический диагноз: множественная миома матки больших размеров, бесплодие I (10 лет), анемия легкой степени тяжести. Пациентка категорически настаивала на органосохраняющей операции. Больной запланировано оперативное вмешательство в объеме: диагностическая лапароскопия, лапаротомия, миомэктомия, метропластика.

**Распространенность миомы матки составляет от 25 до 40% среди женщин репродуктивного возраста. Частота выявления заболевания повышается в среднем и старшем репродуктивном возрасте и снижается с наступлением менопаузы. У пациенток старше 35 лет миома обнаруживается в более чем 50% случаев**

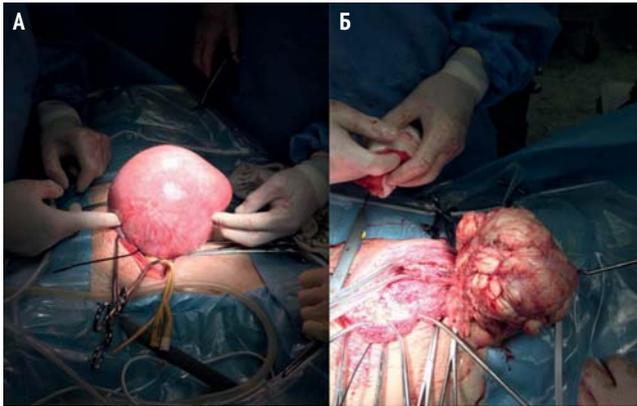
Под комбинированным наркозом 17.04.2017 г. в асептических условиях в параумбиликальной области через продольный разрез кожи 10 мм иглой Вереша пунктирована брюшная полость, наложен карбоксиперитонеум, введен центральный троакар и оптика 10 мм. Обнаружено, что матка увеличена в размерах до 32

недель беременности, деформирована по всей поверхности миоматозными узлами. Визуализируется спаечный процесс в малом тазу: задняя стенка мочевого пузыря плотно припаяна к передней стенке матки без четкой визуализации границ, петли сигмовидной кишки с брыжейкой спаяны отдельными участками с поверхностью задней стенки матки с переходом на ее боковые стенки. Учитывая большие размеры матки, множество миоматозных узлов по всей поверхности матки, выраженный спаечный процесс в малом тазу, отсутствие визуализации границ органов, вовлеченных в спаечный процесс, принято решение о переходе на лапаротомию.

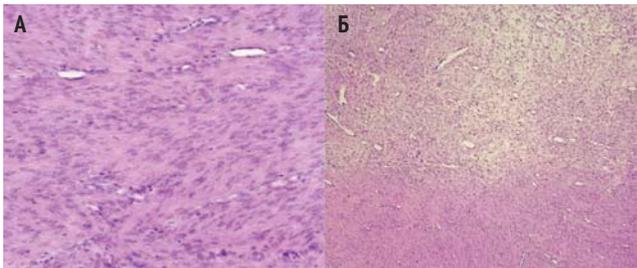
**В практике хирурги все чаще сталкиваются с технически сложными операциями ввиду больших размеров миоматозных узлов у молодых пациенток с нереализованной репродуктивной функцией и настойчивым желанием сохранить орган, несмотря на сомнительный прогноз фертильности в будущем**

В условиях реинфузии выполнена средне-нижне-срединная лапаротомия с обходом пупка слева. Миоматозные узлы миомы расположены межмышечно-субсерозно по задней стенке матки в виде конгломерата из узлов диаметром от 3,5 до 4,0 см, по передней стенке от 0,5 до 5,5 см, а также в дне матки диаметром 6,0 см и 5,0 см (рис. 1А, Б). Также в матке обнаружено множество мелких миоматозных узлов от 0,5 до 3,5 см. Придатки матки слева и правая маточная труба без видимых патологических изменений. С целью визуализации границ мочевого пузыря в него введено 250 мл метиленового синего. Выполнен адгезиолизис, стенка мочевого пузыря отсепарована острым и тупым путем и произведено разделение конгломерата с последующей мобилизацией матки. Петли толстой кишки с брыжейкой отделены от задней поверхности матки острым и тупым путем. С целью предупреждения и уменьшения интраоперационной кровопотери на шейку матки и пучки маточных сосудов наложены окклюзирующие турникеты. Миометрий рассечен в форме трилистника. Тупо и остро удалено множество миоматозных узлов общим количеством 95, массой 1950 г. (рис. 1Б). При вылушивании вскрыта полость матки. Выполнена метропластика с помощью трехрядных швов (рис. 2А, Б). Окклюзирующие турникеты сняты, отмечены точечные кровотечения, выполнен дополнительный гемостаз. Выполнена цистоскопия. Стенка мочевого пузыря без патологических изменений. Устья мочеточников расположены типично, равномерно перистальтируют с выбросом прозрачных струек мочи. В малый таз введена дренажная трубка. Туалет брюшной полости. Передняя брюшная стенка ушита послойно наглухо. Продолжительность операции составила 5 часов. Общая кровопотеря – 3000 мл. Произведена реинфузия аутоэритроцитов в объеме 1200 мл, Ht 60%. Макропрепарат отправлен на гистологическое исследование.

**Рисунок 1.** Ход операции: А – тело матки; Б – вылушивание конгломерата узлов миомы. Удалено 95 миоматозных узлов общей массой 1950 г

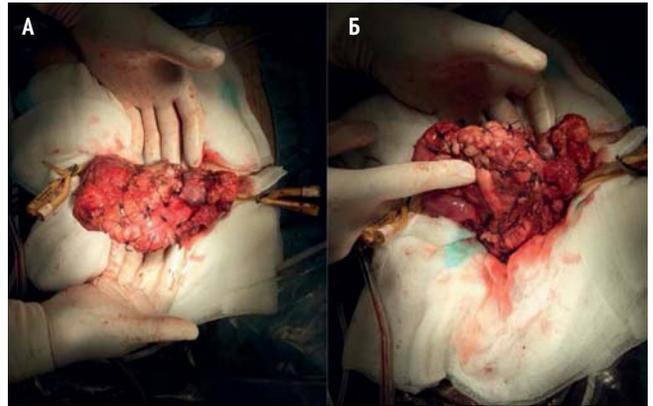


**Рисунок 3.** Гистологическое заключение: лейомиома матки с отеком стромы



В раннем послеоперационном периоде пациентка получала антибактериальную, инфузионно-корректирующую терапию, адекватное обезболивание. Проводилась профилактика тромбэмболических осложнений. В первые сутки после операции отмечена постоперационная анемия тяжелой степени (уровень гемоглобина – 62 г/л, эритроцитов –  $2,21 \times 10^{12}$  г/л). Данных за внутрибрюшное кровотечение не получено. Выполнена трансфузия свежезамороженной плазмы и эритроцитарной массы одногруппной крови и фенотипа (резус-фенотип СсЕе, келлантисген – neg). Анемия скорректирована, на следующие сутки уровень гемоглобина составил 85 г/л. На 9-е сутки женщина выписана домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями о дальнейшем амбулаторном наблюдении. Учитывая объем оперативного вмешательства, планирование беременности рекомендовано отсрочить на срок до 10 месяцев с целью оптимального формирования рубца на матке. После получения результатов гистологического исследования – лейомиома матки с отеком стромы (рис. 3А, Б) больной рекомендован прием селективного модулятора прогестероновых рецепторов, применяемого для лечения миомы матки с целью противорецидивной терапии. Синтетический селективный модулятор прогестероновых рецепторов, характеризующийся тканеспецифичным частичным антипрогестероновым эффектом, активный при приеме внутрь, оказывает прямое действие на лейомиомы, подавляя клеточную пролиферацию и индуцируя апоптоз, что приводит к

**Рисунок 2.** Ход операции: окончательный вид метропластики. А – пучки лейомиоцитов; Б – участок стромы с отеком



уменьшению их размеров [4, 5]. Другими авторами отмечено, что улипристала оказывает смешанное тканеспецифическое агонистическое/антагонистическое влияние на рецепторы прогестерона в миометрии, эндометрии и гипофизе, не давая при этом побочного гипоэстрогенного эффекта [6]. В настоящее время применяется в мире с целью предоперационного лечения миомы матки и самостоятельного медикаментозного лечения лейомиом матки [7].

**Распространенность бесплодия в популяции составляет 10–15%. Наличие связи между бесплодием и миомой матки, а также послеоперационным состоянием по поводу этой патологии до сих пор остается спорным вопросом**

Улипристала ацетат – снижает риск послеоперационных осложнений, кровопотерю и позволяет воздержаться от операции. Курсы терапии уменьшают размеры миомы, сохраняя яичниковый резерв [8].

**Рисунок 4.** А – МРТ органов малого таза через 6 месяцев после операции: размеры матки: длина 15,2 см, толщина 10,7 см, ширина 14,5 см. Эндометрий 0,9 см. Б – УЗИ органов малого таза через 9 месяцев после операции: длина 7,3 см, толщина 6,7 см, ширина 7,9 см. Эндометрий 0,5 мм



Спустя 3 месяца после операции пациентка пришла на контрольный осмотр. Жалоб женщина не предъявляла. Принимала улипристал в назначенном режиме. Выполнено МРТ органов малого таза (рис. 4А, Б). Матка размера: продольный – 10,7 см, поперечный – 8,1 см, переднезадний – 6,6 см. Стенки матки неравномерной толщины.

**Улипристала ацетат – снижает риск послеоперационных осложнений, кровопотерю и позволяет воздержаться от операции. Курсы терапии уменьшают размеры миомы, сохраняя яичниковый резерв**

В миометрии выявляются множественные очаги эндометриоза и миоматозные узлы, артефакты от шовного материала, рубцовые изменения. На фоне выраженных изменений стенки матки, отека изменений в миометрии определяются множественные миоматозные узлы от 0,3 см до 1,7 см, максимальные узлы расположены: субсерозный по задней стенке перешейка и шейки матки справа, размерами 1,8 см и 1,6 см, интерстициальный до 1,7 см по задней стенке матки. Полость матки прослеживается недостаточно, деформирована, функциональный эндометрий – 0,3 см, неоднородного гипоинтенсивного МР-сигнала, неравномерной толщины. Женщина динамически наблюдалась. На последнем амбулаторном визите (спустя 11 месяцев) при УЗИ визуализируется матка размерами: длина – 7,3 см, толщина – 6,7 см, ширина – 7,9 см. В миометрии визуализировались миоматозные узлы от 1,0 см до 2,0 см в диаметре (№7). Полость матки не расширена, не деформирована. Эндометрий 0,4 см. Правые и левые придатки без патологических образований. Пациентка направлена к репродуктологу с целью решения вопроса планирования беременности.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность бесплодия в популяции составляет 10–15% [9]. Наличие связи между бесплодием и миомой матки, а также послеоперационным состоянием по поводу этой патологии до сих пор остается спорным вопросом. Среди возможных механизмов, приводящих к бесплодию при миоме матки, выделяют: нарушение миграции сперматозоидов, транспорта яйцеклеток, нарушение имплантации; деформацию полости матки, местные воспалительные реакции, ассоциированные с наличием субмукозных узлов; нарушение кровоснабжения эндометрия [10], а также расположение миоматозных узлов в области цервикального канала и устьев маточных труб [11]. Несмотря на успехи, достигнутые в хирургии на современном этапе, гистерэктомия остается единственной хирургической тактикой, позволяющей добиться полного излечения заболевания. Учитывая все большее распространение миомы матки среди молодых женщин с нереализованной репродуктивной функцией, гистерэктомия не только нецелесообразна, но и не всегда допустима. По последним данным, частота наступления само-

## ЭСМИЯ ПРОДОЛЖАЕТ МЕНЯТЬ ТАКТИКУ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ



### Эсмия® – первый препарат для долгосрочной терапии миомы матки<sup>1</sup>

- Зарегистрирован для курсового лечения<sup>1</sup>
- Быстрый, надежный и длительный контроль кровотечений<sup>2</sup>
- Выраженное и устойчивое уменьшение размеров узлов<sup>2</sup>
- Улучшение качества жизни пациенток<sup>2</sup>
- Хорошая переносимость<sup>2</sup>

1. ESMYA® SmPC. May 2018.

2. Donnez J, et al. Fertil Steril 2016;105:165–73.e4.

Реклама

**ЭСМИЯ®**  
улипристала ацетат

**Более 750 000 женщин получили лечение**



ГЕДЕОН РИХТЕР

произвольной беременности у пациенток после стандартной миомэктомии лапароскопическим доступом колеблется от 45 до 61% и зависит от количества, локализации узлов и выбранного доступа оперативного вмешательства [12].

**По последним данным, частота наступления самопроизвольной беременности у пациенток после стандартной миомэктомии лапароскопическим доступом колеблется от 45 до 61% и зависит от количества, локализации узлов и выбранного доступа оперативного вмешательства**

При этом отдельной статистики, освещающей частоту наступления беременности после удаления больших и гигантских миоматозных узлов, нет. В единственной публикации, которую нам удалось найти, авторами из Узбекистана [13] были описаны репродуктивные исходы 83 случаев метропластики. Из 83 прооперированных

пациенток 11 (13,2%) до настоящего времени проходят восстановительное лечение, у 35 (42,1%) пациенток наступила самостоятельная беременность, при этом лишь 25 (30,1%) смогли выносить данную беременность, родоразрешение было проведено путем кесарева сечения.

В нашем клиническом случае, несмотря на полный объем проведенного хирургического вмешательства, успешное удаление узлов миомы и относительно благоприятный послеоперационный период, репродуктивный прогноз для данной пациентки остается сомнительным. В мире, несмотря на достигнутые успехи в решении проблемы, существующие методы несовершенны, дискуссионны и требуют оптимизации и совершенствования. Также влияние оперативных вмешательств на матку (миомэктомии, метропластики) как на естественную фертильность, так и на результативность вспомогательных репродуктивных технологий остается спорным [12].



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

#### ЛИТЕРАТУРА

- Mettler L, Schollmeyer T, Tinelli A, Malvasi A, Alkatout I. Complications of uterine fibroids and their management, surgical management of fibroids, laparoscopy and hysterectomy versus hysterectomy, haemorrhage, adhesions, and complications. *Obstet Gynecol Int.* 2012; 2012: 791248.
- Santana Pedraza T, Estepa Perez JL, and Enteza MJF. Giant Uterine Fibromyoma. *Report of a Case. Medisur.* 2013, 11.
- Jonas HS. Giant uterine tumors: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol.* 1977, 50 (1 Suppl): 2s-4s.
- Donnez J, Arriagada P, Donnez O, Dolmans M. Current management of myomas: the place of medical therapy with the advent of selective progesterone receptor modulators. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015 Dec; 27(6): 422-31.
- Donnez J, Arriagada P, Donnez O, Dolmans M. Emerging treatment options for uterine fibroids. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2018 Mar; 23(1): 17-23.
- Адамян Л.В., Зайратьянц О.В., Тихомиров А.Л. и др. Антипролиферативное и проапоптотическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала на лейомиому матки in vivo. *Пробл. репродукции.* 2014. 3: 25-28. / Adamyan LV, Zayratyants OV, Tikhomirov AL, et al. The antiproliferative and pro-apoptotic effect of the selective progesterone receptor modulator Ulipristal on uterine leiomyoma in vivo. *Probl. of reproduction.* 2014. 3: 25-28.
- Тихомиров А.Л., Казенашев В.В. Улипристала ацетат – новые возможности в лечении лейомиомы матки. А.Л. Тихомиров, В.В. Казенашев. *Акушерство и гинекология*, 9, 2013. 97-100. / Tikhomirov AL, Kazenashev VV. Ulipristal acetate: new possibilities in the treatment of uterine leiomyoma. *Tikhomirov AL, Kazenashev VV. Obstetrics and Gynecology.* 9, 2013. 97-100.
- Карахалис Л.Ю., Дубинина Е.И., Папова Н.С., Биттар Н.В., Журавлева Е.А., Турченко О.В. Современные подходы к лечению миомы матки. *Акушерство и гинекология.* 2015, 11. / Karakhalis LYu, Dubinina EI, Papova NS, Bittar NV, Zhuravleva EA, Turichenko OV. Modern approaches to the treatment of uterine myoma. *Obstetrics and gynecology.* 11, 2015.
- Evers JL. Female subfertility. *Lancet.* 2002, 360: 151-159.
- Ng EH, Ho PC. Doppler ultrasound examination of uterine arteries on the day of oocyte retrieval in patients with uterine fibroids undergoing IVF. *Hum Reprod.* 2002, 17: 765-770.
- Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Melo NR, Abdelmassih R. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2004, 81: 582-587.
- Миома матки: диагностика лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. Под ред. Л.В. Адамян. М., 2015. 100. / Uterine myoma: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical guidelines for managing patients, under the editorship of L.V. Adamyan, Moscow, 2015. 100.
- Karimov Z, Khusankhodjaeva M, Abdikulov B. Myomectomy in the pregnant. *Medical and Health Science Journal (online).* 9, 2011: 38-46.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Буралкина Наталья Александровна** – д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

**Власова Галина Александровна** – ординатор 2-го года, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

**Вередченко Александр Викторович** – к.м.н., хирург хирургического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

**Чурсин Вячеслав Владимирович** – хирург хирургического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

**Асатурова Александра Вячеславовна** – к.м.н., старший научный сотрудник, патолого-анатомическое отделение, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

**Федоткина Елена Петровна** – к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, отделение ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

**Кулабухова Елена Александровна** – к.м.н., врач-рентгенолог, отделение лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

**Чупрынин Владимир Дмитриевич** – к.м.н., заведующий хирургическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

# ПРОФИЛАКТИКА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Возникновение и развитие осложнений беременности, таких как преэклампсия, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, могут быть опосредованы системным повреждением эндотелия сосудов. Понимание патофизиологических механизмов, действующих в системе «мать – плацента – плод», способствует совершенствованию методов диагностики и подбору патогенетически обоснованной терапии ряда акушерских осложнений. При синдроме системного воспалительного ответа, сопровождающего акушерские осложнения, происходит неконтролируемая и чрезмерная активация провоспалительных медиаторов, которая приводит к генерализованному повреждению тканей и развитию полиорганной недостаточности.

Применение в профилактической дозировке антиагрегантных препаратов у беременных высокого риска реализации плацентарной недостаточности и задержки роста плода способствует купированию нарушений системного и плацентарного кровотоков путем воздействия на эндотелий сосудов, повышая синтез простациклина и оксида азота, реализуя тем самым свои ангиопротективные свойства и способствуя усилению кровотока по артериям и имеющимся коллатералям.

Полученные данные показали, что добавление в алгоритм ведения беременных высокого риска реализации плацентарной недостаточности и задержки роста плода препарата Дипиридамол со II триместра гестации позволяет снизить риск развития эндотелиопатии и тромбофилии, улучшить акушерские и перинатальные исходы.

**Ключевые слова:** беременность, задержка роста плода, плацентарная недостаточность, Дипиридамол.

Z.V. KHACHATRYAN, N.A. LOMOVA, A.A. KHACHATRYAN, V.L. TYUTYUNNIK, N.E. KAN

Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow  
PREVENTION OF FETAL GROWTH RESTRICTION IN PLACENTAL INSUFFICIENCY

The occurrence and development of such complications of pregnancy as preeclampsia, placental insufficiency, fetal growth restriction can be mediated by the systemic vascular damage. Understanding the pathophysiological mechanisms in the mother-placenta-fetus system contributes to the improvement of diagnostic methods and the selection of pathogenetically valid therapy for certain obstetric complications. In the systemic inflammatory response syndrome accompanying obstetric complications, the uncontrolled and excessive activation of proinflammatory mediators occurs, which leads to generalized tissue damage and development of multiple organ failure.

The use of antiplatelet agents at a preventive dose in pregnant women with high risk of placental insufficiency and fetal growth restriction contributes to the reduction of systemic and placental blood flow disorders by affecting the vascular endothelium, increasing the synthesis of prostacyclin and nitric oxide, thereby implementing its angioprotective properties and increasing blood flow in the arteries and existing collaterals.

The obtained data showed that adding of dipyridamole to the algorithm for managing pregnant women with high risk of placental insufficiency and fetal growth restriction, starting from the II trimester of gestation allows to reduce the risk of endotheliopathy and thrombophilia, improve obstetric and perinatal outcomes.

**Keywords:** pregnancy, fetal growth restriction, placental insufficiency, dipyridamole.

**В**оспаление относится к числу самых распространенных типовых патологических процессов, наряду с гипоксией и стрессом. Защитная роль воспаления неоспорима: без него оставались бы нераспознанными опасные местные процессы, происходила генерализация инфекций, приводящих к сепсису, развитию шока при травмах, отсутствию восстановления тканевых дефектов [1, 2].

Важнейшим этапом формирования воспалительного ответа является взаимодействие лейкоцитов с сосудистой стенкой и их миграция в субэндотелиальный матрикс. При взаимодействии с эндотелием происходит активация лейкоцитов, направленная на усиление процессов фагоцитоза и элиминацию патогенного агента. Однако активированные лейкоциты выделяют большое количество субстанций: свободные радикалы кислорода, протеазы, фос-

фолипазы, эластазы, коллагеназы, которые могут вызывать прогрессирующее повреждение тканей [3–8]. Сейчас общепризнано, что АФК могут индуцировать спектр изменений, следующих от гомеостатической индукции ферментов к апоптотической клеточной гибели [9].

При синдроме системного воспалительного ответа (ССВО) происходит неконтролируемая и чрезмерная активация провоспалительных медиаторов, которая приводит к генерализованному повреждению тканей и развитию полиорганной недостаточности. Основные механизмы развития ССВО включают:

- повреждение эндотелия;
- активацию лейкоцитов, внешнего и внутреннего путей коагуляции;
- нарушение фибринолиза;
- гиперагрегацию тромбоцитов;

- воздействие на систему комплемента, калликреин-кининовую систему, обмен катехоламинов и глюкокортикоидов;
- нарушение адекватного иммунного ответа.

Нарушение развития плаценты на ранних сроках беременности может привести к формированию плацентарного оксидативного стресса и в результате – к привычной потере беременности, преэклампсии [10]. Возникновение и развитие осложнений беременности, таких как преэклампсия, задержка роста плода (ЗРП), плацентарная недостаточность (ПН), могут быть опосредованы системным повреждением эндотелия сосудов. ССВО сопровождается вторичной гиперстимуляцией макрофагов, активацией цитокинового каскада, системным эндотелиозом с появлением белков острой фазы воспаления и молекул клеточной адгезии. Следующим этапом является нарушение микроциркуляции, развитие признаков ДВС-синдрома (формирование плацентарной недостаточности, гипоксии плода, задержки роста плода) с последующим его отягощением (тромбозы, кровотечения).

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) у беременных объединяет многие патогенетические механизмы, приводящие к активации процессов воспаления и изменению иммунного ответа [11]. Компоненты врожденного иммунитета не только участвуют в развитии беременности, но и вносят большой вклад в патогенез целого ряда осложнений беременности. Понимание патофизиологических механизмов ССВО, действующих в системе «мать – плацента – плод», способствует совершенствованию методов диагностики и подбору патогенетически обоснованной терапии ряда акушерских осложнений.

Так как в основе осложнений беременности у больных с ССВО лежит нарушение иммунологической толерантности, эндотелиопатия и тромбоз сосудов трофобласта/плаценты, исследование систем иммунитета, комплемента и гемостаза у них имеет исключительное значение для выявления и профилактики этих осложнений.

Учитывая изменения гемостазиологических параметров у беременных с данными осложнениями (в основном в виде хронической формы ДВС-синдрома), особого внимания заслуживает применение препаратов, корригирующих реологические свойства крови. К ним относятся антиагреганты – медикаментозные средства, тормозящие агрегацию тромбоцитов, снижающие повышенную концентрацию фибриногена и улучшающие микроциркуляцию.

Особого внимания заслуживает применение одного из наиболее часто используемых антиагрегантов – Курантила. Активное вещество данного препарата – дипиридамола тормозит агрегацию тромбоцитов, препятствует образованию тромбов, улучшает микроциркуляцию. Курантил выпускается в таблетках и драже желтого или зеленовато-желтого цвета. Следует отметить, что Курантил N (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) отличается от обычного Курантила (драже) более полным и быстрым высвобождением действующего вещества из лекарственной формулы за счет сокращения содержания в оболочке таблетки гидрофобных веществ, что ускоряет его растворение. Каждая таблетка содержит 25 или 75 мг действующего вещества дипиридамола. В зависимости от этого препарат

называется Курантил N 25 или Курантил N 75. Дипиридамола проникает через плаценту и оказывает положительное воздействие на плод (препятствует развитию его гипоксии). Применение препарата при хронической плацентарной недостаточности, задержке роста плода обосновано несколькими причинами. Прежде всего, это уникальный препарат, купирующий нарушения системного и плацентарного кровотока, которые возникают при беременности вследствие развития хронического ДВС-синдрома. Препарат подавляет активность фосфодиэстеразы и аденозинаминазы, активирует аденилатциклазу. Это способствует накоплению циклической аминоксифосфатазы и аденозина в тромбоцитах и миоцитах сосудистой стенки, обуславливает антиагрегантный, антитромботический и спазмолитический эффекты. Кроме того, Курантил N воздействует на эндотелий сосудов, повышая синтез простациклина и оксида азота, реализуя тем самым свои ангиопротективные свойства и способствуя усилению кровотока по артериям и имеющимся коллатералям.

Следует также отметить, что Курантил N активизирует первичный эритропоэз в стенке желточного мешка и пролонгирует его, благотворно влияя на образование типичных эритроцитов в очагах кроветворения печени эмбриона. Препарат не обладает эмбриотоксическим действием, доказана безопасность его применения на протяжении всего гестационного периода. Курантил N не повышает тонус матки, способствует противовирусной защите путем выработки эндогенного интерферона, что особенно важно при беременности, а также уменьшает агрессию аутоантител в I триместре беременности.

При беременности замедляет дистрофические процессы в плаценте, устраняет гипоксию тканей плода и восстанавливает плацентарное кровообращение. Помимо этого, препарат препятствует склеиванию тромбоцитов и образованию тромбов, особенно при сочетанном приеме Курантила и ацетилсалициловой кислоты. При увеличении однократной дозы препарата наблюдается укорочение время жизни тромбоцитов и подавление склонности к тромбообразованию. Этот эффект используется в лечении пациентов с тромбозом глубоких вен. Комбинированный прием Дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты довольно часто назначается в комплексном лечении атеросклероза, а также для снижения риска развития повторного инсульта у больных с ишемическим инсультом.

Во время лечения Дипиридамолом нежелательно употреблять напитки, содержащие кофеин (кофе, какао, чай, мате, кока-колу, пепси-колу), а также принимать препарат диуретин. Эти вещества способны существенно уменьшить или нейтрализовать полностью положительные эффекты Дипиридамола. При одновременном лечении Дипиридамолом и непрямыми антикоагулянтами (препаратами, уменьшающими свертываемость крови), а также ацетилсалициловой кислотой дозу Дипиридамола следует уменьшить, т.к. возникает риск спонтанных кровотечений. Дипиридамола может усиливать действие препаратов, назначаемых для снижения артериального давления.

Одновременное применение Дипиридамола и антибиотиков цефалоспоринового ряда (цефамандол, цефопе-

разон, цефотетан) ведет к усилению антиагрегантных свойств Дипиридамола. Антацидные средства, используемые при повышенной кислотообразующей функции желудка, уменьшают всасываемость Дипиридамола, что вызывает снижение терапевтического действия. Таблетированные формы Дипиридамола и Актвегина часто назначаются в комплексном лечении микроциркуляторных нарушений различного происхождения.

Препарат принимают до еды или через 1,5–2 часа после приема пищи. Таблетку не следует разгрызать, ее необходимо проглотить, запивая негазированной водой в достаточном для этого количестве.

Максимальная суточная доза препарата составляет 600 мг, ее назначают только во время лечения тяжелых нарушений. При одновременном приеме Дипиридамола с антикоагулянтами или ацетилсалициловой кислотой дозу Дипиридамола снижают вдвое.

Дозировку и длительность приема Дипиридамола врач подбирает индивидуально, основываясь на форме заболевания, тяжести его течения и чувствительности пациента к препарату. При необходимости препарат можно принимать длительное время, в некоторых случаях – до 10 недель и более. Не допускается самостоятельное назначение препарата в связи с тем, что его неправильный или необоснованный прием может ухудшить состояние пациента. Дипиридамола является рецептурным препаратом.

Цель исследования: оценить эффективность включения в комплексную терапию у беременных с высоким риском реализации плацентарной недостаточности и задержки роста плода препарата Дипиридамола начиная со II триместра беременности.

Было проведено сравнительное ретроспективное клиническое исследование по эффективности профилактики плацентарной недостаточности и задержки роста плода с назначением препарата Дипиридамола во II триместре беременности до появления клинических признаков развития эндотелиальной дисфункции. В некоторых случаях, учитывая высокий риск развития сосудистых нарушений, отягощенный анамнез беременных и другое, препарат назначался с I триместра беременности. Были изучены 300 историй родов пациенток, наблюдавшихся и родоразрешенных в ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ.

Все пациентки были разделены на 2 группы: I группу (основную) составили беременные с плацентарной недостаточностью и высоким риском развития задержки роста плода, II группу (сравнения) составили условно здоровые беременные.

Критерии включения: I группа – наличие плацентарной недостаточности, задержки роста плода установленной по данным клинического обследования, результатам функциональных методов исследования (нарушение маточно- и/или фетоплацентарного кровотоков и/или усиление кровотока в среднемозговой артерии по данным доплерометрии); II группа – отсутствие плацентарной недостаточности и задержки роста плода по данным клинического обследования, результатам функциональных методов исследования.

Критерии исключения: тяжелая экстрагенитальная патология, многоплодная беременность, пороки развития плода.

Таким образом, в исследовании 98 пациенток составили основную группу и 189 – группу сравнения (случай-контроль).

Подробно были изучены особенности течения беременности, родов и послеродового и раннего неонатального периодов.

Возраст беременных, включенных в исследование, колебался от 18 до 41 года и составил в среднем  $31,4 \pm 0,5$  и  $28,4 \pm 0,5$  лет соответственно по группам.

Анализ массо-ростовых отношений у обследованных беременных отклонений от популяционных норм не выявил. Средняя масса тела составила  $64 \pm 2,1$  и  $63,3 \pm 2,2$  кг, средний рост  $167,1 \pm 3,2$  и  $164,9 \pm 4,6$  см соответственно по группам.

У пациенток основной группы имело место достоверное увеличение частоты хронических заболеваний ЛОР-органов – 40,0% ( $p < 0,05$ ).

Среди заболеваний мочевыделительной системы в I группе отмечалось достоверное увеличение частоты хронического пиелонефрита (20,0%) ( $p < 0,05$ ) и хронического цистита (26,0%) ( $p < 0,05$ ).

При анализе заболеваний сердечно-сосудистой системы было выявлено достоверное увеличение частоты хронической артериальной гипертензии в основной группе (10,0%) ( $p < 0,05$ ).

При изучении структуры гинекологической заболеваемости было отмечено достоверное увеличение в I группе хронического эндометрита (18,0%), хронического сальпингоофорита (20,0%), доброкачественных новообразований яичников (12%), бесплодия (16%) и цервицита (54%) ( $p < 0,05$ ).

Так как большинство пациенток, включенных в исследование, были повторнородящими, нами был проведен анализ акушерского анамнеза. В I группе достоверно чаще встречались самопроизвольные выкидыши (18,0%), бесплодие (16,0%) и интранатальная гибель плода (6,0%) ( $p < 0,05$ ). Также у пациенток I группы в 20,0% отмечалась неразвивающаяся беременность в анамнезе, хотя достоверных отличий получено не было.

Несмотря на разделение пациенток по наличию плацентарной недостаточности и задержки роста плода, интерес представлял анализ сочетания с другими осложнениями беременности, которые могут быть как причиной, так и сопутствующими осложнениями.

Течение беременности в I триместре у пациенток I группы достоверно чаще осложнялось угрозой прерывания беременности (76,0%), ретрохориальной гематомой (по данным УЗИ) (12,0%) ( $p < 0,05$ ).

Был проведен анализ инфекционно-воспалительной заболеваемости с определением анализа спектра возможных возбудителей. У пациенток I группы преобладали кандидозный вульвовагинит (14,3%), обострение хронической герпетической инфекции (8,0%), ОРВИ (26%) ( $p < 0,05$ ).

Во II триместре у пациенток I группы отмечалось формирование ИЦН в 14,3% случаев, потребовавшей прове-

**Таблица 1. Структура осложнений настоящей беременности у пациенток основной (I) и контрольной (II) групп (n, %)**

Осложнения беременности	I группа, n (%)	II группа, n (%)
Ранний токсикоз	22 (22,4)	23 (12,2)
Кандидозный вагинит	14 (14,3)*	7 (3,7)
Неспецифический вагинит	20 (20,0)*	9 (4,8)
ОРВИ	25 (26,0)*	9 (4,8)
Обострение ВПГ	8 (8,2)*	0 (0,0)
Угроза прерывания в I триместре беременности	75 (76,5)*	109 (57,7)
Угроза прерывания во II триместре беременности	77 (78,5)*	77 (40,7)
Отслойка хориона	12 (12,0)*	20 (10,6)
ИЦН с хирургической коррекцией	14 (14,3)*	0 (0,0)
Угроза преждевременных родов	75 (76,5)*	77 (40,7)
Презкламсия II триместр	14 (14,3)	0 (0,0)
III триместр	14 (14,3)	0 (0,0)
Маловодие	24 (24,5)	31 (16,4)
Многоводие	16 (16,3)*	0 (0,0)
Анемия беременных	35 (36,0)*	25 (13,2)

\*Достоверные различия между группами (P < 0,05).

дения хирургической коррекции, угроза прерывания беременности (78,5%) и анемия беременных (38,0%) (p < 0,05).

Из особенностей течения III триместра беременности следует отметить преобладание в I группе анемии беременных – 36,0%, бессимптомной бактериурии в 6,0% случаев, патологии околоплодных вод в виде многоводия (16,3%) (p < 0,05).

У пациенток I группы в III триместре беременности преобладали неспецифический вульвовагинит (20,0%), обострение хронической герпетической инфекции (8,2%) (p < 0,05). В 10% случаев у пациенток I группы отмечалось преждевременное излитие околоплодных вод (табл. 1).

В I группе 68,0% пациенток были родоразрешены путем операции кесарева сечения, из них по экстренным показаниям 38,0% (p < 0,05). Более чем в половине случаев кесарево сечение было выполнено в связи с ухудшением состояния плода и нарастанием тяжести хронической гипоксии плода. В I группе средний гестационный срок, на котором пациентка была родоразрешена, составил 35 недель, тогда как во II группе (контроль) – 39 недель.

Послеродовой период у пациенток I группы в 16% случаев протекал с осложнениями: диагностировали эндометрит (4,0%) и субинволюцию матки (12,0%) (p < 0,05).

Особый интерес представляло проведение дальнейшего сравнения пациенток, вошедших в исследование, с целью более детального изучения критериев риска развития осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов. С этой целью был проведен анализ профилактических и лечебных мероприятий в период гестации внутри основной группы. Все пациентки

I группы получали витаминно-минеральные комплексы для беременных с 8–10-й недели гестации. Ввиду развития железодефицитной анемии 36% пациенток основной группы получали пероральные формы препаратов железа продолжительностью не менее 6 недель. 67% пациенток I группы на протяжении II и III триместров беременности получали антикоагулянтную терапию в связи с активацией внутрисосудистого свертывания крови по данным гемостазиограммы.

Ключевым различием в ведении пациенток по данным проведенного анализа можно считать профилактическое назначение с начала II триместра антиагрегантной терапии (препаратом Дипиридамол) 47% беременных I группы и отсутствие данного лечебно-профилактического мероприятия у оставшихся 53%.

У беременных, получавших профилактику препаратом Дипиридамол, маркеры тромбофилии и изменения системы гемостаза по типу гиперкоагуляции и снижения антитромботической активности крови отмечались значительно реже и легко купировались короткими терапевтическими курсами антикоагулянтной и инфузионной терапии.

Результаты изучения исхода родов для плода и течения раннего неонатального периода у новорожденных установили, что у детей I группы достоверно чаще диагностировалась ВУИ (63,4%), асфиксия (44,0%), неонатальная желтуха (16,3%), внутриутробная недостаточность питания (38,0%) и ЗВУР (24,5%), что обусловлено критериями включения в группу (p < 0,05). Структура нарушений состояния и заболеваний новорожденных представлена в таблице 2.

**Таблица 2. Структура нарушений состояния и заболеваний новорожденных I и II групп, n (%)**

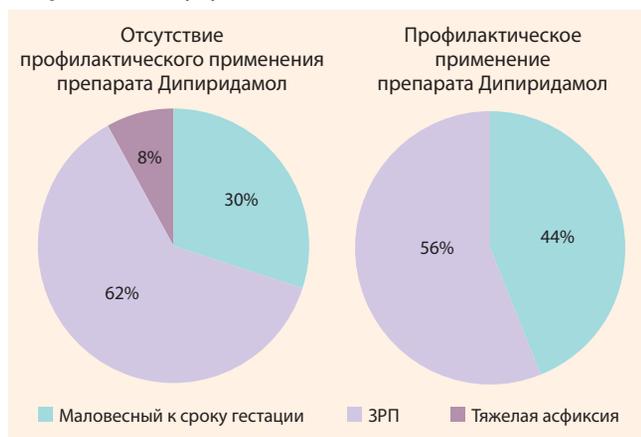
Осложнения раннего неонатального периода	I группа, n (%)	II группа, n (%)
Асфиксия	43 (44,0)*	12 (6,3)
ЗВУР по гипопластическому типу	37 (38,0)*	0 (0,0)
Внутриутробная недостаточность питания	24 (24,5)*	2 (1,9)
Конъюгационная желтуха	16 (16,3)*	5 (4,8)
Конъюнктивит/врожденный везикулез	19 (19,4)	16 (8,5)
Врожденная пневмония	43 (44,0)*	20 (10,6)

\*Достоверные различия между группами (P < 0,05).

По данным нашего исследования, у пациенток основной группы, получивших профилактику эндотелиальных повреждений препаратом Дипиридамол во время беременности, были отмечены лучшие показатели у новорожденных детей – больший вес и рост при рождении и лучшая оценка по шкале Апгар. Число осложнений у новорожденных в виде внутриутробной гипоксии, гипотрофии, недоношенности было минимальным в этой группе пациенток (рис.).

Проведение дальнейших клинических исследований по поиску профилактических путей решения проблемы плацентарной недостаточности, задержки роста плода на большей выборке пациентов позволит ответить на вопросы, поднятые в нашей работе.

**Рисунок. Структура перинатальных исходов среди новорожденных I группы в зависимости от профилактического применения препарата Дипиридамола во II триместре беременности (%)**



## ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенного исследования были установлены наиболее значимые клинические факторы риска реализации ПН. Было показано, что развитие ПН ассоциировано с высокой частотой воспалительных заболеваний мочевыделительных путей и отягощенным акушерским анамнезом в виде самопроизвольных выкидышей, ИЦН и многоводия во время данной беременности.

Ряд авторов выделяют такие факторы риска ПН, как отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, патологическое течение беременности, заболевания мочеполовой системы у матери, инфекционные заболевания любых других органов и систем у матери, которые возникают во время беременности [12–14]. Однако Vose С. с соавт. указывает на отсутствие корреляции между воспалительными заболеваниями матери и развитием ЗРП [15]. Вероятно, это связано с необходимостью более детального отбора пациенток группы риска и проведением среди них углубленного диагностического поиска.

При патологии маточно-плацентарного комплекса (МПК) в сформировавшихся сосудах частично сохраняется гладкомышечная структура и способность к сократительной активности. Структурные изменения, происходящие в плацентарных сосудах в ответ на их расслабление и сокращение, лежат в основе нарушений МПК. Развивается облитерация сосудов ворсин, закупорка их фибриноидом и прекращение кровообращения в капиллярах. Нарушения кровоснабжения хориона и децидуальной оболочки при-

водят к повреждению эндотелия сосудов матки, трофобласта межворсинчатого пространства и фетоплацентарного эндотелия. Это является начальным звеном в нарушениях эндотелия, метаболических процессов, синтеза антифолипидных антител и молекул адгезии с последующим развитием тромбозов и ПН во время беременности. Развитие воспалительного каскада приводит к дальнейшему нарушению процессов плацентации и последующим осложнениям (привычная потеря беременности, преждевременные роды, синдром недостаточности плаценты, ЗРП, внутриутробная инфекция – ВУИ, преэклампсия) [12, 16].

По данным N.Gomez-Lopez и соавт. [16], развитие системной воспалительной реакции при нарушении процессов плацентации ассоциировано с запуском механизмов нарушения тканевого и клеточного дыхания, свертывания крови, с повреждением эндотелия сосудов. Результатом вышеотмеченного являются нарушения микроциркуляции в плаценте с развитием в ней инфарктов, манифестация ЗРП.

Таким образом, профилактическое назначение антиагрегантов у беременных групп высокого риска реализации ПН, воздействуя на звенья патогенеза данного состояния, способствует снижению степени функциональных и/или структурных изменений в системе «мать – плацента – плод» и успешному развитию компенсаторных реакций плода [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение препарата Дипиридамола в когорте пациенток высокого риска реализации плацентарной недостаточности, задержки роста плода обусловлено его положительным воздействием на основные звенья патогенеза заболевания как на системном уровне (торможение тромбообразования, улучшение микроциркуляции, мозгового, почечного, коронарного, печеночного кровотока), так и на органном (нормализация маточно- и фетоплацентарного кровотока, венозного оттока из межворсинчатого пространства, уменьшение выраженности морфофункциональных изменений плаценты).

Таким образом, добавление в алгоритм ведения беременных высокого риска реализации плацентарной недостаточности и задержки роста плода препарата Дипиридамола со II триместра гестации позволит посредством регуляции системы гемостаза и маркеров активации эндотелия снизить риск развития эндотелиопатии и тромбозов, улучшить акушерские и перинатальные исходы.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. СПб.: «Элби-СПб», 2005. 279 с. / Zaichik ASH, Churilov LP. General pathophysiology with the principles of immunopathology. SPb: Elbi-SPb, 2005. 279 p.
2. Майборода А.А., Кирдей Е.Г., Семинский И.Ж., Цибель Б.Н. Иммунный ответ, воспаление. М.: Мед-Пресс-Информ, 2006. 112 с. / Maiboroda AA, Kirdey EG, Seminsky IZh, Tsibel BN. Immune response, inflammation / M.: MedPress-Inform, 2006. 112 p.
3. Olefsky J, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 219-246.
4. Серебренникова С., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе. *Сибирский медицинский журнал*, 2008, 6: 5-8 / Serebrennikova S, Seminsky IZh. The role of cytokines in the inflammatory process. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2008, 6: 5-8.
5. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison

- JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol*, 2013 Apr, 208(4): 290.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.007.
6. Faas M, Donker RB, van Pampus MG, Huls AM, Salomons J, de Vos P, et al. Plasma of pregnant and preeclamptic women activates monocytes in vitro. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199(84): e1-8.
  7. Girardi G, Yarin L, Thurman JM et al. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med*, 2006, 203: 2165-2175.
  8. Messerli M, May K, Hansson SR et al. Feto-maternal interactions in pregnancies: Placental microparticles activate peripheral blood monocytes. *Placenta*, 2010, 31: 106-112.
  9. Ванько Л.В., Сафронова В.Г., Матвеева Н.К., Сухих, Г.Т. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений. М.: GEOTAR-Media, 2010. 64 с. /Vanko LV, Safronova VG, Matveeva NK, Sukhikh, GT. Oxidative stress in the genesis of obstetric complications. M.: GEOTAR-Media, 2010. 64 p.
  10. Hauguel-de Mouzon S, Guerre-Millo M. The placenta cytokine network and inflammatory signals. *Placenta*, 2006, 27(8): 794-798.
  11. Madsen-Bouterse S, Romero R, Tarca AL, Kusanovic JP, Espinoza J, Kim CJ, Kim JS, Edwin SS, Gomez R, Draghici S. The transcriptome of the fetal inflammatory response syndrome. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 63: 73-92.
  12. Vedmedovska N, Rezeberga D, Teibe U, Zozzika J, Donders GG. Preventable maternal risk factors and association of genital infection with fetal growth restriction. *Gynecol Obstet Invest*, 2010, 70(4): 291-298.
  13. Farkash E, Weintraub AY, Sergienko R, Wiznitzer A, Zlotnik A, Sheiner E. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 162(1): 24-27.
  14. Sacco G, Carmagnola D, Abati S, Luglio PF, Ottolenghi L, Villa A, Maida C, Campus G. Periodontal disease and preterm birth relationship: a review of the literature. *Minerva Stomatol*, 2008, 57(5): 233-250.
  15. Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, O'Shea TM, Allred EN, Karna P, Ehrenkrantz RA, Boggess K, Leviton A. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. Extremely Low Gestational Age Newborn Study Investigators. *Pediatrics*, 2009, 124(3): e450-458.
  16. Gomez-Lopez N, Guilbert LJ, et al. Invasion of the leukocytes into the fetal-maternal interface during pregnancy. *J of leukocyte biology*, 2010, 80: 1-9.
  17. Kohli S, Isermann B. Placental hemostasis and sterile inflammation: New insights into gestational vascular disease. *Thromb Res*, 2017, Suppl.1: S30-S33. doi: 10.1016/S0049-3848(17)30063-4.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

- Ломова Наталья Анатольевна** – к.м.н., научный сотрудник акушерского отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Хачатрян Зарине Варужановна** – аспирант ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Хачатурян Анюта Ашотовна** – аспирант ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Тютюнник Виктор Леонидович** – д.м.н., заведующий 1-м акушерским физиологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Кан Наталья Енкиновна** – д.м.н., заведующая акушерским отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России



## АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



Журнал отличается четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

### ИНФОРМАЦИОННОЕ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

Реклама

[www.a-surgeon.ru](http://www.a-surgeon.ru) • АРХИВ ВЫПУСКОВ

**РЕМЕДИУМ**  
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,  
remedium@remedium.ru

**28** ноября **2018**

XXII Научно-практическая конференция

# **АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ: АКТУАЛЬНЫЕ И ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ**

**МЕДЗНАНИЯ<sup>+</sup>**

+7 (495) 699-14-65; 699-81-84  
info@medq.ru; www.medq.ru

Реклама

**Москва, Новый Арбат, 36  
Здание Правительства Москвы**



Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ

# ЭСТРАДИОЛА ВАЛЕРАТ И ДИЕНОГЕСТ В ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

## ПРИЕМЛЕМОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В настоящее время комбинированные гормональные контрацептивы являются одним из наиболее эффективных методов предотвращения наступления нежелательной беременности. Они обеспечивают высокую контрацептивную надежность, доступность и простоту применения, обратимость эффектов, безопасность применения. Современные гормональные контрацептивы оказывают дополнительное лечебное и профилактическое действие при различных состояниях. В результате ряда тщательных научных исследований был разработан инновационный комбинированный оральный контрацептив Клайра®. Представлен опыт применения комбинированного гормонального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, Клайра® (Э2В/ДНГ). Результаты наблюдения показали высокую контрацептивную эффективность, приемлемость и переносимость.

**Ключевые слова:** контрацепция, комбинированные гормональные контрацептивы, эстрадиола валерат и диеногест – Клайра® (Э2В/ДНГ), меноррагия.

E.R. DOVLETKHANOVA, V.N. PRILEPSKAYA

Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology

ESTRADIOL VALERATE AND DIENOGEST IN HORMONAL CONTRACEPTION. ACCEPTABILITY AND EFFECTIVENESS IN REAL CLINICAL PRACTICE

The combined hormonal contraceptives are now one of the most effective methods of preventing unwanted pregnancies. They provide high contraceptive reliability, accessibility and ease of use, reversibility of effects, safety of use. Modern hormonal contraceptives provide additional therapeutic and prophylactic effects in various conditions. A new combined oral contraceptive Qlaira® was developed in the course of thorough scientific studies. The article presents the experience in using a combined hormonal contraceptive containing estradiol valerate and dienogest – Qlaira® (E2V/DNG). The observations showed high contraceptive effectiveness, acceptability and tolerability.

**Keywords:** contraception, combined hormonal contraceptives, estradiol valerate and dienogest – Qlaira® (E2V/DNG), menorrhagia.

**К**онтрацепция рассматривается как одно из важнейших направлений сохранения здоровья женщины. За последние 40 лет произошли значительные успехи в разработке новых контрацептивных технологий, включая изменения в составах и дозировках, схемах и формах применения.

Гормональная контрацепция на сегодняшний день наиболее популярный современный метод, которым пользуются более чем 100 млн женщин во всем мире [1].

Полные данные о распространенности и структуре используемых в России методов контрацепции отсутствуют. В последнее десятилетие число женщин, применяющих гормональную контрацепцию, постепенно увеличивается, однако не является достаточным. Согласно данным Минздрава РФ, в последние годы 14,3% всех женщин фертильного возраста пользовались внутриматочными средствами контрацепции и 13,4% – гормональными [2].

Несмотря на то что оральные контрацептивы (ОК) являются наиболее эффективной формой контрацепции и представлены широкой линейкой препаратов с постоянно расширяющимся выбором, довольно высок процент женщин, которые прекращают прием препаратов по различным причинам. Это приводит к повышению наступле-

ния непланируемой беременности и увеличивает риск аборта, если женщина не успевает заменить ОК другим эффективным методом контрацепции [3].

Данные проведенного опроса показали, что большинство женщин, прекративших прием ОК, впоследствии не выбрали какой-либо другой метод или выбрали менее эффективную форму контрацепции [2, 3]. По результатам ряда исследований было выявлено, что в течение первых 1–2 лет наблюдается высокий уровень прекращения приема использования оральных контрацептивов. Основной причиной явились побочные эффекты, связанные с ОК, чаще всего – нерегулярные менструации и межменструальные кровотечения [4].

Контрацептивы, содержащие только прогестаген (прогестиновые оральные контрацептивы – ПОК), чаще связаны с незапланированным кровотечением, что влияет на приверженность к данному методу контрацепции и является основной причиной прекращения приема препарата у 25% пользователей. Правила прекращения приема ПОК изменяются в соответствии с содержанием прогестагена, хотя в исследованиях было отмечено, что недостаточно данных для сравнения ПОК друг с другом или с комбинированными оральными контрацептивами (КОК) [5].

Более высокие показатели приверженности тому или другому методу контрацепции отмечены у КОК, чем у ПОК, с обратной зависимостью от дозы используемого этинилэстрадиола (ЭЭ). Результаты Кокрейновского обзора показали, что частота прекращения приема была выше у КОК, содержащих очень низкие дозы ЭЭ, по сравнению с препаратами с более высокой дозой эстрогена [6].

Создание контрацептивных средств, включающих идентичные натуральным эстрогены и высокоселективные прогестагены, значительно расширило возможности клиницистов при выборе рационального и безопасного способа предупреждения нежелательной беременности у пациенток. Одним из таких препаратов является комбинированный оральная контрацептив Клайра®, который до сих пор остается инновационным благодаря содержанию эстрадиола валерата (Э2В) – эстрогена, идентичного натуральному, и диеногеста (ДНГ) – гестагена 4-го поколения с динамическим режимом дозирования [5, 7].

Э2В после приема внутрь быстро всасывается и расщепляется до 17β-эстрадиола, идентичного натуральному. Согласно данным исследования Nishino Y. (1982 г.), известно, что 1 мг Э2В соответствует 0,76 мг 17β-эстрадиола и их эстрогенные эффекты являются в качественном и количественном отношении сходными.

Диеногест (ДНГ), в отличие от других производных 19-нортестостерона, имеет цианометильную группу в положении 17 вместо этинильной группы, поэтому не обладает остаточной андрогенной активностью при наличии антиандрогенной, а также не ингибирует ферменты цитохрома CYP-450. ДНГ имеет очень низкое сродство к ГСПГ (глобулин, связывающий половые гормоны) и тем самым не вытесняет тестостерон из связи с этим белком. В клинической практике большое значение имеет выраженное антипролиферативное действие ДНГ на эндометрий. По данным ряда клинических исследований, препарат отличается высокой комплаентностью. В одном из них показано, что при приеме КОК, содержащего Э2В/ДНГ в режиме динамического дозирования (препарат Клайра®), только 2,5% женщин прекратили прием препарата преждевременно из-за нерегулярного менструального кровотечения [6, 8–10].

Международное исследование в реальной клинической практике CONTENT продемонстрировало не только хорошую приемлемость КОК, содержащего Э2В/ДНГ (препарат Клайра®), но и высокую удовлетворенность женщин, использующих данный контрацептив, в первый год применения по сравнению с прогестинными контрацептивами после перехода с КОК, содержащего этинилэстрадиол. Особенно высокая удовлетворенность от применения была отмечена у молодых женщин (18–25 лет), более 80% были очень удовлетворены или удовлетворены приемом контрацептива [11].

Результаты исследования HARMONY II позволяют предположить, что сокращение безгормонального интервала до 2 дней при применении препарата Клайра® по сравнению со стандартным 7-дневным перерывом у большинства комбинированных оральных контрацептивов способно существенно уменьшить симптомы, связанные с отменой гормонов в этот период. К другим факторам, которые могут

обуславливать данный эффект, относится стабильная концентрация эстрадиола, поддерживаемая на протяжении всего 28-дневного цикла. Эти особенности режима препарата являются важными для значительного числа женщин, испытывающих ежемесячно неприятные симптомы при отмене гормонов, такие как головная боль, тазовая боль, отечность, напряжение в молочных железах [12].

Как и в случае применения других комбинированных оральных контрацептивов, основной эффект Э2В/ДНГ основан на предотвращении овуляции.

Комбинированные оральные контрацептивы обеспечивают отрицательную обратную связь оси «гипоталамус – гипофиз – яичники»: снижение пульсации гонадолиберина и гонадотропин-рилизинг-гормона подавляет овуляцию, эстроген предотвращает выброс фолликулостимулирующего гормона из гипофиза, что, в свою очередь, подавляет развитие фолликула в яичнике. Именно эстрогенный компонент в большинстве комбинированных оральных контрацептивов отвечает за регуляцию менструального цикла, стабилизацию эндометрия и контроль кровотечения [13–16].

Влияние прогестина выражается в подавлении выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ) из гипофиза, следствием чего является отсутствие пика ЛГ в середине менструального цикла, что, в свою очередь, также предотвращает овуляцию [17].

Кроме прямого влияния на процесс овуляции, КОК имеет ряд эффектов, снижающих возможность наступления беременности:

- 1) изменяют структуру эндометрия – подавляют пролиферацию, что затрудняет имплантацию оплодотворенной яйцеклетки;
- 2) сгущают цервикальную слизь, делая шейку матки непроходимой для сперматозоидов;
- 3) влияют на двигательную способность сперматозоидов, делая их менее подвижными.

**Особенно высокая удовлетворенность от применения препарата Клайра® была отмечена у молодых женщин (18–25 лет), более 80% были очень удовлетворены или удовлетворены приемом контрацептива**

По данным исследований, проведенных в 1980–1990-х гг. (Düsterberg B, Kuhnz W, Hoffmann H, Zhu P и др.), Э2 (эстрадиол) и ЭЭ (этинилэстрадиол) одинаково эффективны на уровне эндометрия. Эффект Э2В 2 мг приблизительно равен ЭЭ 20 мкг в отношении стимуляции эндометрия. Однако Э2 имеет более низкую биодоступность, чем ЭЭ и в присутствии прогестина, локальные ферменты в клетках эндометрия активируются и приводят к быстрому окислению Э2 до эстрона (который характеризуется меньшей биологической активностью). Известно, что прогестины уменьшают экспрессию рецепторов к эстрогену и прогестерону, вследствие чего неадекватная/недостаточная пролиферация эндометрия может привести к кровомазанию.

В препарате Клайра® эти особенности были учтены при разработке динамического режима дозирования, приближенного к колебаниям гормонов в естественном цикле. В начале приема препарата количество эстрогена постепенно нарастает, что обеспечивает начало пролиферации эндометрия, и повышается чувствительность рецепторов к прогестерону, а к середине цикла преобладающим становится ДНГ, обеспечивающий стабильность стромы.

В крупном рандомизированном сравнительном исследовании контроля цикла частота межменструальных кровотечений на фоне Э2В/ДНГ была сравнима с микродозированным КОК (ЭЭ 20 мкг/ЛНГ 100 мкг): 10,5–18,6% женщин на протяжении цикла у Э2В/ДНГ и 9,9–17,1% женщин на протяжении цикла у ЭЭ 20 мкг/ЛНГ 100 мкг. Однако межменструальные кровотечения реже оказывались обильными у женщин, получавших препарат Клайра®, чем у женщин, которые получали ЭЭ 20 мкг/ЛНГ 100 мкг [18].

В научно-поликлиническом отделении ФГБУ «НМИЦАГИП им. В.И. Кулакова» Минздрава России имеется опыт применения комбинированного гормонального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, Клайра®.

В отделении наблюдались женщины репродуктивного возраста от 20 до 47 лет, ведущие активный образ жизни и обратившиеся с целью подбора современных методов контрацепции. Пациентки были тщательно обследованы с использованием современных лабораторных и инструментальных методов. Изучены особенности менструальной функции, возраст начала половой жизни, количество половых партнеров, количество и исход беременностей, частота аборт, применение методов контрацепции ранее, уровень образования, условия работы и т.д.

Оценивались показания и противопоказания к назначению современных гормональных методов контрацепции в соответствии с рекомендациями ВОЗ [5].

Женщинам не были рекомендованы КОК, если они использовали антибактериальную терапию, НПВС, гормональные препараты на момент обращения в клинику, имели индекс массы тела > 32, курили более 10 сигарет в день в возрасте старше 35 лет.

Пациентки должны были использовать барьерный метод контрацепции в течение не менее 3 месяцев до назначения КОК, не иметь органическую патологию (гиперплазия эндометрия, эндометриоз, миома матки), которая могла бы стать причиной меноррагии, что подтверждалось результатами УЗИ органов малого таза.

Результаты проведенного комплексного клинико-лабораторного обследования показали, что средние значения параметров биохимического анализа крови, липидного спектра крови, гемостаза у женщин, которым был впоследствии назначен гормональный контрацептив, соответствовали средним значениям.

36 пациенткам был рекомендован комбинированный оральная контрацептив, содержащий эстрадиола валерат/диеногест (Клайра®) с динамическим режимом дозирования, имитирующим естественный менструальный цикл, согласно инструкции препарата. Каждый 28-дневный цикл

приема включал 3 мг Э2В в 1-й и 2-й дни использования контрацептива; 2 мг Э2В и 2 мг ДНГ в 3, 4, 5, 6 и 7-й дни; 2 мг Э2В и 3 мг ДНГ в 8–24-й дни и 1 мг только Э2В в 25-й и 26-й дни. На 27-й и 28-й дни принимались неактивные таблетки, содержащие плацебо. Длительность применения препарата составила 6 месяцев (168 дней).

С целью оценки влияния препарата Клайра® пациентам было предложено ежедневно отмечать особенности самочувствия, которые могли возникнуть в ходе применения контрацептивов, а также фиксировать любые побочные эффекты и изменения в менструальном цикле.

Контрольное наблюдение и обследование проводилось через 1, 3 и 6 месяцев. Изучалось влияние препарата на молочные железы, динамику АД, массу тела.

Учитывая жалобы пациенток, изменения менструального цикла в процессе приема контрацептива, наличие или отсутствие побочных реакций, мы проанализировали эффективность, приемлемость и комплаентность применения препарата Клайра®.

Полученные данные были обработаны в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики.

У всех женщин отмечался регулярный менструальный цикл (25–32 дня). Средний возраст наступления менархе составил  $12,8 \pm 1,5$  года. Средняя продолжительность менструального цикла составила  $27,1 \pm 3,01$  сут. Средняя длительность менструального кровотечения –  $5,8 \pm 1,3$  сут.

Обильные менструации отмечали большинство женщин – 28 (77,8%). Болезненные менструации с менархе (первичная дисменорея) – 6 (16,7%) женщин, вторичная дисменорея наблюдалась у 21 (58,3%) пациентки; предменструальный синдром – у 15 (41,7%) пациенток, 7 (19,4%) женщин отмечали масталгию.

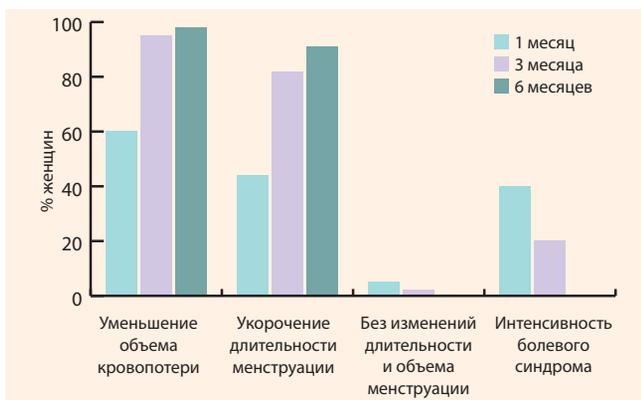
В течение всей длительности приема ни у одной пациентки беременность не возникла, все женщины были мотивированы на использование контрацептива, пропуск таблеток не отметила ни одна пациентка.

Оценивались продолжительность и объем кровянистых выделений до начала приема препарата, через 1, 3 и 6 месяцев приема КОК. Как видно из данных, представленных на *рисунке*, применение гормональной контрацепции оказало положительный эффект в отношении уменьшения как длительности, так и объема кровянистых выделений. Уменьшение объема и длительности кровопотери расценивалось женщинами как весьма благоприятное свойство препарата, улучшающее качество их жизни.

Менструальноподобная реакция, как правило, наступала через 28–30 дней.

Большинство пациенток отметили уменьшение продолжительности кровянистых выделений и объема кровопотери после первого месяца приема контрацептива. Уменьшение объема менструальной кровопотери через 1 месяц наблюдали 22 (61,1%) пациентки, 17 (47,2%) – укорочение длительности менструального кровотечения до 4–6 дней, 2 (5,5%) женщины не отметили каких-либо значимых изменений в характере менструации после месяца применения контрацептива. Все пациентки указали на снижение интенсивности менструальных болей при приеме препарата, в дальнейшем к шестому месяцу при-

**Рисунок. Влияние препарата Клайра® на менструальный цикл**



ема контрацептива болезненных менструаций не отмечала ни одна женщина (рис.).

Побочные эффекты, указанные в таблице, в основном являлись преходящими, не требовали дополнительного лечения, большей частью наблюдались в первые 1–3 месяца использования препарата, исчезали самопроизвольно и не явились причиной отмены препарата.

Динамический режим дозирования препарата Клайра® позволил получить приемлемое менструальноподобное кровотечение и надежный уровень эффективности контрацепции.

В процессе наблюдения не были выявлены статистически значимые изменения массы тела, прибавку в весе

от 1 до 2 кг отмечали 4 (11,1%) женщины только на первом месяце приема препарата, к 4–6-му месяцу вес возвращался к исходному значению.

Анализ индивидуальных показателей АД до и на фоне использования контрацепции свидетельствовал об отсутствии влияния данного препарата на эти параметры. Ни у одной пациентки не было отмечено патологического повышения АД, изменения наблюдались в пределах нормативных значений (от 110/60 до 125/80 мм рт. ст.). Вариабельность динамических показателей систолического и диастолического давления не имела статистически значимых различий по сравнению с исходными данными.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение нескольких десятилетий проводились исследования, направленные на создание КОК с использованием природных эстрогенов (эстрадиола). Были исследованы различные дозы, прогестагены и схемы, но побочные эффекты в виде кровотечения и недостаточного контроля менструального цикла дали неблагоприятные результаты. Однако дальнейшие разработки показали, что комбинация Э2В/ДНГ является весьма перспективной.

Эффективность этой комбинации обусловлена ее уникальным режимом дозирования, который позволяет доминировать эстрогену в первой половине менструального цикла, а прогестагену – в конце цикла. Женщины получают 26 дней Э2В, который поддерживает стабиль-

# Клайра®

**Больше чем контрацепция**

**Лечение ОМК\*\***

**Идентичный натуральному эстроген в составе**

**Максимально физиологичный режим\*\*\***

**Клайра®**  
Международное непатентованное наименование или группировочное название  
Дилорат® Эстрадиола валерат

**Лекарственная форма и состав:** таблетки покрытые пленочной оболочкой, 28 таблеток в упаковке (в том числе 26 активных таблеток – темно-желтого, розового, бледно-желтого и красного цвета и 2 таблетки плацебо – белого цвета). Темно-желтые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата; розовые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диногеста; бледно-желтые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата и 3 мг диногеста; красные активные таблетки содержат 1 мг эстрадиола валерата.

**Показания к применению:** пероральная контрацепция; пероральная контрацепция и лечение обильных и/или длительных менструальных кровотечений без органической патологии.

**Противопоказания:** тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе, тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда), инсульт в настоящее время или в анамнезе; состояние, предшествующее тромбозу (в том числе, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; выявленная гипертензия или нарастающая артериальная гипертензия; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени); опухоли яичников (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные опухоли (в том числе, половых органов или молочных желез) или подозрение на них; кровотечения из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

**Применение с осторожностью:** факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии: курение; ожирение; дислипидемия; артериальная гипертензия; мигрень; заболевания клапанов сердца; нарушение сердечного ритма; обширные хирургические вмешательства без длительной иммобилизации; другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона и язвенный колит; серповидноклеточная анемия; наследственный ангионевротический отек; гипертоническая болезнь; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предшествующего приема половых гормонов (например, холестатическая желтуха, холестатический зуд, желчекальцикул, опосредованное сужением сосуда, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденхема); послеродовой период.

**Побочное действие:** к наиболее часто встречающимся нежелательным эффектам относятся головная боль (в 1% – головная боль «мigraine»), боль в области лодыжки, носа; боли в животе, вздутие живота, тошнота; анемия; отсутствие менструальноподобных кровотечений; дисэмбрион в молочных железах; боли в молочных железах; болезненность сосков; боли в сосках; болезненное менструальноподобное кровотечение; нерегулярные менструальноподобные кровотечения (метроррагии); повышение массы тела.

**Регистрационный номер:** ЛП-000010. Актуальная версия инструкции от 06.09.2017

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Германия

**Производитель:** Байер Веймар ГмбХ и Ко. КТ, Германия  
Отпускается по рецепту врача.  
Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ОМК - обильные менструальные кровотечения

\* См. «Показания к применению препарата Клайра®»

\*\* Без органической патологии.

\*\*\* Соотношение гормонов приближено к естественному менструальному циклу.

Реклама LRL.MUK.03.2017.0093

АО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.

**Таблица. Динамика побочных эффектов на протяжении всего периода наблюдения**

Характер побочных реакций	Количество женщин (n = 36), %		
	%	%	%
Месяц	1	3	6
Ациклические и мажущие кровянистые выделения	30,5	22,2	5,5
Масталгия	16,6	11,1	0
Головные боли	5,5	2,8	0
Тошнота	13,8	0	0
Снижение либидо	13,8	8,3	2,8
Аллергическая реакция	0	0	0
Отеки	8,3	2,8	0

ность эндометрия, и 22 дня ДНГ – прогестаген с высокой эффективностью контроля эндометрия.

Эстрадиола валерат, содержащийся в препарате Клайра®, продемонстрировал достаточное подавление овуляции, обеспечил надежную противозачаточную

эффективность при сохранении приемлемого контроля цикла.

Препарат имеет ряд дополнительных неконтрацептивных преимуществ и может быть с успехом применен у женщин при дисменорее, а также в ситуациях, требующих контроля длительности и обильности менструальных выделений. Особенности влияния диеногеста на эндометрий обосновывают приемлемость применения препарата Клайра® при обильных маточных кровотечениях.

У препарата отсутствуют выраженные побочные эффекты, значимое влияние на АД и вес – это обуславливает высокую комплаентность и приемлемость препарата Клайра®.

В нашем наблюдении все женщины были мотивированы на использование контрацептива, пропуск таблеток не отметила ни одна пациентка.

Комбинированный оральный контрацептив Клайра®, содержащий Э2В/ДНГ, в динамическом режиме имеет высокую эффективность, приемлемость, хорошую комплаентность и переносимость, а также ряд неконтрацептивных преимуществ и может успешно применяться у женщин различных возрастных групп.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 885-894 / Guidelines for outpatient care in obstetrics and gynecology. Edited by Serova VN, Sukhikh GT, Prilepskoy VN, Radzinsky VE. 3<sup>rd</sup> edition, revised and supplemented, GEOTAR-Media. 2016. Pages 885-894.
2. Клинические рекомендации «Акушерство и гинекология». Под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016, 1024 с. / Clinical guidelines for obstetrics and gynecology. Edited by Savelieva GM, Serova VN, Sukhikh GT. 4<sup>th</sup> edition, revised and supplemented, GEOTAR-Media, 2016, 1024 pages.
3. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М. и др. Гормональная контрацепция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011, 256 с. / Prilepskaya VN, Mezhevitinova EA, Nazarova NM et al. Hormonal contraception. Moscow, GEOTAR-Media, 256 pages, 2011.
4. Комплексная оценка эффективности, переносимости и безопасности комбинированного гормонального контрацептива третьего поколения. Межевитинова Е.А., Бурлев В.А., Набиева К.Р., Ильасова Н.А., Иноземцева Е.А. *Медицинский совет*. 9, 2015: 54–61 / Comprehensive evaluation of the efficacy, tolerability and safety of the combined hormonal third-generation contraceptive. Mezhevitinova EA, Burllev VA, Nabieva KR, Ilyasova NA, Inozemtseva YeA. *Meditsinskyi Sovet*. 9, 2015: 54–61.
5. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2004.
6. Heavy Menstrual Bleeding. Division of Blood Disorders, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/ncbddd/women/menorrhagia.html>.
7. Ahrendt HJ et al. *Contraception*, 2009; 80(5): 436–444.
8. Laura M. Borgelt, PharmD and Chad W. Martell, PharmD. Estradiol Valerate/Dienogest: A Novel Combined Oral Contraceptive. *Clinical Therapeutics*, 34, 1, 2012: 37–45.
9. Nappi RE, Terreno E, Sances G, Martini E, Tonani S, Santamaria V, Tassorelli C, Spinillo A. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). *Contraception*. 2013 Sep; 88(3): 369–75. doi: 10.1016/j.contraception.2013.02.001. Epub 2013 Feb 28.
10. Fast Facts for Your Health: Menorrhagia. National Women's Health Resource Center (NWHRC), Washington, D.C. <http://www.healthymen.org>.
11. Briggs P, Serrani M, Vogtlander K, Parke S. Continuation rates, bleeding profile acceptability, and satisfaction of women using an oral contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest versus a progestogen-only pill after switching from an ethinylestradiol-containing pill in a real-life setting: results of the CONTENT study. *Int J Womens Health*. 2016 Sep 15; 8: 477-487. Collection 2016.
12. Macias G, Merki-Feld GS, Parke S, Mellinger U, Serrani M. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. *J Obstet Gynaecol*. 2013 Aug; 33(6): 591-6. doi: 10.3109/01443615.2013.800851.
13. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011, 113: 3–13.
14. Macias G1, Merki-Feld GS, Parke S, Mellinger U, Serrani M. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Heavy menstrual bleeding. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press; 2007.
15. Heavy menstrual bleeding. Quality standard. NICE /nice.org.uk/guidance/qs47. 2013.
16. Effect of a new oral contraceptive with estradiol valerate/dienogest on carbohydrate metabolism. Vincenzo De Leoa, Franca Fruzzettib, Maria Concetta Musacchioa, Valeria Scolaroa, Alessandra Di Sabatinoa, Giuseppe Morgantea. *Contraception*, 2013, 88: 364–368.
17. Phillip CS, Faiz A, Dowling NF, Beckman M, Owens S, Ayers C, Bachmann G. Development of a screening tool for identifying women with menorrhagia for hemostatic evaluation. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2008; 198: 163.e1–163.e8.
18. Ahrendt H-J, Makalova D, Parke S, Mellinger U, Mansour D. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a 7-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinylestradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009; 80: 436-44.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Довлетханова Эльмира Робертовна** – к.м.н., старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова»

**Прилепская Вера Николаевна** – д.м.н., профессор, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова»

26–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА  
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»



**XIX** ВСЕРОССИЙСКИЙ  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ФОРУМ

**Мать и Дитя**

и VI Съезд акушеров-гинекологов России

## Научные и клинические направления программы форума

### 1. Вопросы организации здравоохранения:

- повышение доступности и качества медицинской помощи женщинам и детям;
- перинатальные потери – профилактика и аудит;
- судебно-медицинские аспекты в практике акушера-гинеколога.

### 2. Акушерство:

- лечебная тактика при вращении плаценты;
- акушерский сепсис – актуальность, особенности диагностики и клиники;
- актуальные вопросы «больших акушерских синдромов»;
- фетальная медицина – перспективы развития.

### 3. Гинекология:

- детская гинекология – нерешенные вопросы;
- заболевания вульвы, влагалища и шейки матки;
- доброкачественные опухоли органов репродуктивной системы;
- оперативная гинекология;
- гинекологическая эндокринология;
- планирование семьи;
- бесплодие в браке;
- онкогинекология;
- эстетическая гинекология.

### 4. Дискуссионные и нерешенные вопросы в неонатологии и педиатрии:

- орфанные заболевания новорожденных, современные принципы лечения;
- обменные заболевания новорожденных;
- иммунотерапия основных патологических состояний у новорожденных;
- клинический аудит в неонатологии.

### 5. Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии:

- роль эхографии в диагностике и определении тактики ведения при больших акушерских синдромах;
- порные вопросы ультразвуковой диагностики внутриутробных инфекций.

### 6. Вопросы смежных дисциплин:

- клиническая трансфузиология;
- молекулярно-генетические исследования в перинатальной медицине.

### 7. Непрерывное профессиональное медицинское образование:

- образовательные программы по НМО для акушеров-гинекологов и неонатологов с применением возможностей телемедицины.

### 8. Телемедицинские технологии в здравоохранении:

- организационные вопросы использования дистанционных технологий при работе с пациентами.

### ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



### В РАМКАХ ФОРУМА:

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ – ОТ БАЗОВЫХ ПРИНЦИПОВ ДО ИННОВАЦИОННЫХ ПОДХОДОВ  
Национальный научно-образовательный эхографический конгресс при поддержке ISUOG

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ:  
СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА, МЕДИЦИНСКИЕ РЕШЕНИЯ  
VIII Научно-практическая конференция

 **ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2018**  
XX Юбилейная Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии

+ Пре-конгресс курс с демонстрацией сложных клинических наблюдений «Алгоритмы ультразвуковой диагностики и мониторинга при аномалиях развития плода» (25 сентября), ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

+ Пост-конгресс школа «Магнитно-резонансная томография: трудный диагноз в акушерстве, гинекологии и неонатологии» (28–29 сентября), ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

## Контактная информация

#### Участие в научной программе

Баранов Игорь Иванович  
Тел.: +7 (495) 438-94-92  
+7 (495) 438-77-44  
E-mail: i\_baranov@oparina4.ru

#### Регистрация участников

Сизова Мария  
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)  
Моб.: +7 (929) 646-51-66  
E-mail: reg@mediexpo.ru

#### Участие в выставке

Ранская Светлана  
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)  
Моб.: +7 (926) 610-23-74  
E-mail: svetlana@mediexpo.ru

#### Бронирование гостиниц, авиа и ж/д билетов

Лазарева Елена  
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)  
Моб.: +7 (926) 095-29-02  
E-mail: lazareva@mediexpo.ru

#### МЕДИ Экспо

Конгресс-оператор  
Тел.: +7 (495) 721-88-66  
E-mail: expo@mediexpo.ru  
Сайт: www.mediexpo.ru

Подробнее на сайтах:  
[www.mother-child.ru](http://www.mother-child.ru),  
[www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА

## ПРИ НАРУШЕНИЯХ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА, ВЫЗВАННЫХ ОВУЛЯТОРНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

**Цель обзора:** представление современных данных о патогенезе нарушений менструального цикла (НМЦ), связанных с овуляторной дисфункцией, и эффективности их лечения медикаментозными средствами.

**Основные положения.** Показано, что НМЦ – результат нарушений циклического производства гонадотропных и половых гормонов. Среди гормональных средств для лечения НМЦ выгодно отличаются комбинированные эстроген-гестагенные оральные контрацептивы (КОК), в особенности имеющие в своем составе дроспиренон (ДРСП). Введение левомефолата кальция – биологически активной формы фолата – в состав КОК, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и ДРСП, оказывает потенцирующее действие, связанное с их неконтрацептивными эффектами, обусловленными антиандрогенной и антиминералокортикоидной активностью. Показано, что левомефолат кальция, участвующий в обменных процессах организма человека, в составе КОК имеет протективное влияние на сердечно-сосудистую систему (за счет снижения уровня гомоцистеинемии) при синдроме поликистозных яичников, способствует снижению ожирения.

**Заключение.** Комбинация 30ЭЭ/ДРСП способствует нормализации менструального цикла и имеет неконтрацептивные эффекты, связанные с антиандрогенным и антиминералокортикоидным действием, а фортификация левомефолатом кальция, кроме того, способствует нормализации менструального цикла. Кроме того, данная комбинация оказывает положительное влияние на гормональный профиль и показатели липидного обмена, имеет протективное действие в отношении сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с метаболическим синдромом при поликистозных яичниках и способствует нормализации веса.

**Ключевые слова:** фолаты, левомефолат кальция, дроспиренон, гомоцистеин, комбинированные оральные контрацептивы, неконтрацептивные эффекты, протективное действие, синдром поликистозных яичников.

G.B. DIKKE, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

THERAPEUTIC TACTICS WITH VIOLATIONS OF THE MENSTRUAL CYCLE CAUSED BY OVULATIVE DYSFUNCTION

**Purpose:** presentation of modern data on the pathogenesis of menstrual cycle disorders (NMCs) associated with ovulatory dysfunction, and the effectiveness of their treatment with medication.

**Basic provisions.** It is shown that NMC is the result of violations of the cyclic production of gonadotropic and sex hormones. Among the hormonal drugs for the treatment of NMCs, combined estrogen-progestational oral contraceptives (COCs), especially those with drospirenone (DRSP), are advantageous. The introduction of calcium levomefolate - biologically active form of folate - in the composition of COCs containing 30 µg of ethinylestradiol and DRSP has a potentiating effect associated with their non-contraceptive effects due to antiandrogenic and antimineralocorticoid activity. It was shown that calcium levomefolate, which participates in human body metabolism, as a component of COC, has a protective effect on the cardiovascular system (due to a decrease in the level of homocysteinemia) in the syndrome of polycystic ovaries, contributes to reducing obesity.

**Conclusion.** The combination of 30EE/DRSP promotes the normalization of the menstrual cycle and has non-contraceptive effects associated with antiandrogenic and antimineralocorticoid action, and fortification with calcium levomefolate also has a positive effect on the hormonal profile and lipid metabolism, has a protective effect on cardiovascular diseases in women with the metabolic syndrome in polycystic ovaries, contributes to the normalization of weight.

**Keywords:** folate, calcium levomefolate, drospirenone, homocysteine, combined oral contraceptives, non-contraceptive effects, protective effect, syndrome of polycystic ovaries.

### СОВРЕМЕННАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА (НМЦ)

Согласно рекомендациям Международной Федерации гинекологов и акушеров (FIGO) 2011 года, параметры нормального менструального цикла включают: регулярность (с отклонениями от 2 до 20 дней при наблюдении в течение 12 месяцев), длительность цикла – 24–38 дней, продолжительность менструального кровотечения – 4,5–8 дней и объем кровопотери – от 5 до 80 мл [1].

В настоящее время общепринятым является термин «аномальные маточные кровотечения» (АМК), который был одобрен на XIX Всемирном конгрессе акушеров

и гинекологов FIGO (4–9 октября 2009 г., Кейптаун, Южно-Африканская Республика) и подразумевает любое маточное кровотечение, не отвечающее параметрам нормальной менструации у женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Это состояние затрагивает приблизительно 30% женщин в течение репродуктивных лет и оказывает существенное влияние на их качество жизни [3].

В Классификационной системе FIGO (PALM-COEN) причин аномальных маточных кровотечений (АМК) у небеременных женщин репродуктивного возраста [4] они подразделяются «на связанные со структурными аномалиями матки (PALM) и не связанные с ними COEN)». При этом НМЦ следует классифицировать как АМК, обусловленные овуляторной дисфункцией.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НМЦ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЯМИ ОВУЛЯЦИИ

На данный момент остается актуальным изучение механизмов нарушений ритма менструаций в отсутствие анатомического субстрата. Определение наиболее вероятной этиологии НМЦ имеет большое значение для выбора эффективного метода лечения для отдельного пациента и осуществляется путем изучения анамнеза, проведения физического обследования и анализа лабораторных тестов [2, 4, 5].

В этиопатогенезе НМЦ при нарушениях овуляции (по современной классификации – овуляторные АМК) играют роль: отсутствие циклического производства прогестерона; эндокринопатии (СПКЯ, гипотиреоз, гиперпролактинемия, стресс, ожирение, анорексия, профессиональный спорт); необъяснимые нарушения овуляции (незрелость гипоталамо-гипофизарной системы в подростковом возрасте и угасание функции яичников в период менопаузального перехода) [4].

Овуляторные АМК, связанные преимущественно с нарушением ритма менструаций, обусловлены изменениями координации между компонентами гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и органов-мишеней. Циклическая дисфункция связана с нарушениями механизмов «положительной и отрицательной обратной связи» и проявляется аномалиями синтеза эстрадиола или отражает внешние воздействия, которые могут влиять на нормальную функцию гипоталамуса, – генератора импульсов гонадотропин-рилизинг гормонов. Она может включать в себя ряд изменений – от «качественных» нарушений в цикле, таких как недостаточность лютеиновой фазы, до прекращения циклической активности и ановуляции, как, например, при аменорее [6].

## ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ НМЦ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ОВУЛЯЦИИ, И ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

После исключения структурной патологии эндометрия медикаментозная терапия овуляторных АМК является методом «первого выбора» [2, 5, 7], а КОК рассматривают в качестве «первой линии» гормонального лечения [2, 5, 8]. КОК обеспечивают стабильность менструального цикла, уменьшают объем кровопотери, могут применяться в циклическом или непрерывном режиме и являются хорошим вариантом для женщин, нуждающихся в надежной контрацепции.

Механизм, обеспечивающий контрацептивное действие, а именно подавление циклической выработки гонадотропных и половых гормонов, является также и механизмом регуляции продолжительности и цикличности менструального цикла, который контролируется поступлением в организм стабильной дозы гестагена, содержащегося в КОК [6].

Рекомендуется выбирать препарат, содержащий по меньшей мере 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ), что обеспечивает лучший контроль цикла. Показано, что такая доза

эстрогена способствует сохранению толщины эндометрия на уровне, предотвращающем его атрофию, что характеризуется меньшей частотой межменструальных кровотечений [9].

Насыщение организма фолатами в период приема КОК играет также важную роль в регуляции циклических процессов в яичниках и ритма менструаций после их отмены. Фолаты принимают участие в жизненно важных процессах, таких как синтез ДНК и важнейших аминокислот (метионина, серина, глицина и др.) и метилировании ДНК и РНК, а значит, влияют на фолликулогенез и развитие/деление клеток эндометрия [10].

Было показано, что повышение концентрации гомоцистеина (ГЦ) в плазме крови у здоровых, регулярно менструирующих женщин репродуктивного возраста ( $n = 259$ ) ассоциируется с гормональными изменениями – снижением уровней эстрадиола (-2,3% на каждую единицу гомоцистеина) и прогестерона (-6,5% на каждую единицу гомоцистеина), а также повышением концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в период предполагаемой овуляции. Установлено, что более высокие концентрации ГЦ взаимосвязаны с повышением риска спорадической ановуляции на 33%, что указывает на нарушенную овуляторную функцию, и, наоборот, более высокое соотношение фолатов к ГЦ снижает риск ановуляции на 10% [11].

В другой работе, оценивавшей действие фолатов на секрецию гонадотропных и яичниковых гормонов и частоту спорадической ановуляции у фертильных женщин, было показано, что потребление синтетического фолата (фолиевая кислота) было связано с более высоким уровнем прогестерона в среднем на 16,0% (95% ДИ: 0,5-33,8%;  $p = 0,05$ ) по сравнению с женщинами, которые их не принимали. Кроме того, потребление синтетического фолата было обратно пропорционально частоте спорадической ановуляции, которая была ниже на 64% (95% ДИ: 8-86%), соответственно, ( $p = 0,03$ ) [12]. Обсуждая полученные результаты, те же авторы отмечают, что в более ранних исследованиях на животных получены аналогичные результаты: дефицит фолатов частично ингибировал овуляцию у лабораторных крыс, приводил к снижению сывороточного эстрадиола и прогестерона и в результате – к нарушению менструального цикла у резус-макак, а добавки фолиевой кислоты, напротив, способствовали наступлению овуляции и увеличению помета у свиней [12].

Chavarro J.E. с соавт., изучавшие влияние поливитаминных комплексов на частоту овуляторного бесплодия у женщин, предположили, что именно фолиевая кислота объясняет часть ассоциаций между ними (относительный риск ОР = 0,59; 95% ДИ: 0,46-0,75;  $p = 0,001$  по сравнению с женщинами, не принимавшими поливитамины) [13].

Наблюдаемая связь между приемом фолатов и ановуляцией объясняется, в частности, тем, что накопление ГЦ может привести к уменьшению деления клеток, увеличению продукции воспалительных цитокинов, изменению метаболизма окиси азота, повышенному окислительному стрессу, повышению апоптоза и нарушению реакции метилирования [14], которые впоследствии могут

повлиять на развитие ооцитов. Исследования качества ооцитов *in vitro* подтвердило это, показав, что женщины, получавшие добавку фолиевой кислоты, имели лучшее качество ооцитов и более высокую степень зрелых ооцитов по сравнению с женщинами, которые ее не получали [15]. Реакция яичников на эндогенные импульсы ФСГ также снижается при низких концентрациях фолиевой кислоты, а гранулезные клетки производят меньше базального и стимулированного эстрадиола [10], что может привести к нарушению овуляции. Таким образом, дефицит фолатов может способствовать «неэффективному» процессу воспроизведения и созревания яйцеклетки и нарушению регулярности менструального цикла.

Что касается выбора гестагена, содержащегося в КОК, то широкий спектр препаратов, отличающихся своими неконтрацептивными эффектами, предоставляет возможность удовлетворить дополнительные потребности пациенток.

Так, антиандрогенный эффект некоторых гестагенов в сочетании с 30 мкг ЭЭ позволяет не только стабилизировать ритм менструаций, но и обеспечить улучшение симптомов гиперандрогенной дерматии (уменьшить акне, себорею, гирсутизм) при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) [9, 16].

Однако, улучшая гормональный профиль больной с СПКЯ, антиандрогенные прогестины далеко не всегда демонстрируют благоприятное действие на метаболический компонент заболевания, который играет большую роль в формировании сердечно-сосудистых заболеваний. Концепция профилактики кардиометаболического риска у больных с СПКЯ в связи с этим должна предусматривать два направления. Во-первых, коррекцию гиперандрогении как ведущую причину ановуляции и накопления висцерального жира. Во-вторых, предотвращение избыточной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При этом необходимо обеспечить раннее начало профилактических мероприятий, учитывая прогрессирующее развитие метаболических нарушений с течением времени у этой категории больных [17, 18].

Решение поставленной задачи лежит в плоскости назначения КОК, прогестагенный компонент которого обладает не только антиандрогенной, но и клинически значимой антиминералокортикоидной активностью. Единственный из прогестинов, отвечающий этим требованиям, – дроспиренон (ДРСП). Лечебные свойства комбинации ЭЭ/ДРСП у больных с СПКЯ в равной степени связаны с остаточной антиандрогенной и антиминералокортикоидной активностью и подтверждены клиническими исследованиями и врачебной практикой.

Vincenzo De Leo с соавт. показали, что КОК, содержащие ДРСП, эффективнее снижают концентрацию свободного тестостерона и повышают концентрацию белка, связывающего половые стероиды, по сравнению с хлормадинаона ацетатом, гестоденом и дезогестрелом [19].

ДРСП способен нивелировать негативное действие альдостерона, поскольку блокирует связывание его с рецепторами в почках [20]. Благодаря антиминералокор-

тикоидному действию ДРСП препятствует задержке натрия и воды в организме, уменьшая побочные эффекты, связанные с задержкой жидкости, такие как нагрубание молочных желез и увеличение массы тела, вследствие чего улучшается переносимость препарата и возможность его длительного использования.

Использование ЭЭ/ДРСП в группах риска при необходимости предохранения от беременности может рассматриваться как первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, хотя для подтверждения этого положения требуются долговременные исследования [9]. Существенное дополнение в реализацию стратегии профилактики НМЦ и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с метаболическими нарушениями на фоне СПКЯ может внести КОК, содержащий ДРСП, фортифицированный левомефолатом кальция, – биологически активной формой фолата (Ярина Плюс). Отмечено, что левомефолат кальция в дозе 113 мкг/сут снижает уровень ГЦ в плазме на 14,6% по сравнению с плацебо [21].

Эндотелиальная дисфункция является общей чертой сосудистых заболеваний. ГЦ как неутрализованный промежуточный компонент дефицитного фолатного цикла оказывает разрушительное воздействие на стенки сосудов, приводя к атеросклеротическим поражениям, а также включает неблагоприятное действие на свертывание крови, артериальную вазодилатацию и утолщение стенок артерий [22]. Исследованиями в течение последних 15 лет установлено, что ГЦ является ранжированным независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда, инсульта, венозной тромбоэмболии, атеросклероза [23]. Полагают, что гипергомоцистеинемия – более информативный показатель развития болезней сердечно-сосудистой системы, чем холестерин. Повышение уровня ГЦ крови на 5 мкмоль/л приводит к увеличению риска атеросклеротического поражения сосудов на 80% у женщин и на 60% у мужчин, а при увеличении уровня ГЦ в плазме на 2,5 ммоль/л риск инфаркта миокарда возрастает на 10%, а риск инсульта – на 20% [24]. Повышенный уровень ГЦ является серьезным предиктором смертности людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями или выявленными другими факторами риска [25].

В ретроспективном когортном исследовании у 5056 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) был проанализирован уровень фолатов в крови. Всего за 15 лет произошло 195 смертей от инфарктов миокарда, при этом чем ниже был уровень фолатов в сыворотке крови, тем более высоким оказывался риск. Вероятность коронарной катастрофы при минимальной концентрации в крови фолатов (менее 6,8 нмоль/л) была выше на 69% по сравнению с группой больных ИБС, в крови которых содержание фолатов превышало 13,6 нмоль/л (ОР = 1,69; 95%-ный ДИ: 1,10–2,61). Исследование позволило выявить достоверную корреляцию между дефицитом фолатов в рационе и смертностью от ИБС [26].

Согласно метаанализу 2012 года, объединившему результаты 26 рандомизированных клинических исследований, с участием 58804 пациентов, прием фолиевой

кислоты снижает риск инсульта [27]. По данным других исследователей, уменьшает вероятность парезов, параличей и заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и сочетанием хронических заболеваний почек с утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий [28].

Хорошо известно, что у женщин с ожирением часто присутствуют олигоменорея, аменорея или другие варианты нерегулярных менструаций, причем возраст возникновения ожирения и НМЦ значительно коррелируют друг с другом [29]. Эти результаты были подтверждены Jokela M et al. [30], которые показали, что при ожирении в подростковом возрасте увеличивается риск возникновения НМЦ, а число детей у них по достижении репродуктивного возраста меньше на 32–38% по сравнению с подростками с нормальным весом. У женщин с ожирением, по сравнению с женщинами с нормальным весом, в два раза больше шансов иметь нерегулярный цикл независимо от ИМТ (ОШ = 2,61; 95% ДИ: 1,28–5,35) [31].

Ожирение является независимым фактором риска для гормональных аномалий, таких как повышенные концентрации тестостерона и инсулина, снижение концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, повышение уровня эстрогенов в результате периферического превращения ароматазой андрогенов (в частности, андростендиона) в эстроген в жировой ткани [31], что неизбежно влияет на менструальный цикл. M.G. Lasqueti с соавт. пришли к выводу, что на фоне ожирения частота овуляторных циклов снижается, а продолжительность лютеиновой фазы укорачивается [32].

Потеря веса сама по себе коррелирует с улучшением цикличности менструаций [33]. Женщины, страдающие ожирением, также имеют резистентность к инсулину, что является характерной особенностью СПКЯ, и прием метформина для восстановления нормальных менструаций может оказать положительное действие [34].

Измерение толщины эндометрия у женщин, принимавших КОК, показало одинаковые результаты для пациентов с ожирением и нормальным весом (6,9 против 6,3 мм, соответственно,  $p = 0,68$ ), что свидетельствует об одинаковой эффективности лечения НМЦ [36]. Фармакокинетическое исследование показало более длительный период полураспада, более медленное выведение метаболитов у женщин с ожирением, что может означать неполное подавление овуляции, однако на толщину эндометрия это влияния не оказывает [37]. Показано также, что вес и ИМТ практически не влияли на контрацептивную эффективность КОК у женщин с ожирением [35, 36].

Медицинские критерии приемлемости контрацепции ВОЗ поддерживают использование КОК, когда потенциальные преимущества перевешивают риски (категория 2) для женщин с ИМТ от 30 до 34 кг/м<sup>2</sup>. У женщин с ИМТ > 35 категория меняется на 3, что указывает на то, что риски могут перевесить выгоды [38].

Систематический анализ литературы, включавший 18 статей, показал преимущества КОК, содержащего 30ЭЭ/ДРСП, по сравнению с метформином в модулировании общего тестостерона, глобулин-связывающего половые

стероиды (ГСПС), ФСГ и свободного индекса андрогенов, тогда как метформин был более эффективным в снижении ИМТ, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. ДРСП превосходил ципротерона ацетат в снижении общего холестерина и резистентности к инсулину (индекс НОМА). ДРСП показал лучший эффект при модулировании холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности по сравнению с дезогестрелом. По сравнению с монотерапией КОК с ДРСП его комбинация с метформином оказалась лучше в снижении ИМТ, ЛГ и липопротеинов низкой плотности [39].

Кроме того, была исследована потенциальная роль ДРСП в дифференцировке адипоцитов. Оказалось, что воздействие ДРСП имеет выраженный дозозависимый эффект на ингибирование дифференциации жировой ткани и накопление триглицеридов в клетках 3T3-L1 и 3T3-F442A, а также заметно ингибирует жировое превращение первичных преадипоцитов человека, полученных из висцеральных (брыжеечных и эпикардальных) и подкожных жировых клеток. То есть ДРСП оказывает сильное антиадипогенное влияние, связанное с изменением транскрипционного контроля адипогенеза с помощью антагонистического эффекта, на минералкортикоидный рецептор (МР) [40]. В клиническом исследовании оценивался эффект КОК с ДРСП на динамику массы тела по сравнению с КОК, содержащим ЛНГ. Между циклом перед началом использования и шестым циклом лечения средний вес тела снизился на 0,8 до 1,7 кг в группах принимавших КОК с ДРСП, тогда как в группе ЛНГ он увеличился на 0,7 кг ( $p < 0,05$ ) [41]. Таким образом, избирательная МР-блокада может использоваться в качестве нового терапевтического варианта для контроля чрезмерного отложения жировой ткани и связанных с ней метаболических рисков.

Минимальный курс лечения овуляторных АМК эстроген-гестагенными препаратами составляет 6 мес. При необходимости контрацепции, а также для поддержания концентрации фолиевой кислоты на оптимальном уровне, в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (2011 г.), препарат Ярина Плюс может применяться длительное время [38].

Высокий контрацептивный эффект 30ЭЭ/ДРСП позволяет удовлетворить потребность женщин в надежной контрацепции (индекс Перля 0,66 для женщин 18–50 лет) и подтвержден реальной клинической практикой [42]. Безопасность ДРСП-содержащих КОК подтверждена в масштабном проспективном когортном наблюдательном исследовании INAS SCORE с участием 50203 пациенток из 7 стран (105761 женщин-лет), где было показано, что риск сердечно-сосудистых осложнений у женщин, принимающих 30ЭЭ/ДРСП, не отличается от КОК с другим составом [43].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при НМЦ, обусловленных нарушениями овуляции, средствами «первой линии» для женщин, нуждающихся в контрацепции, являются КОК. Комбинация 30ЭЭ/ДРСП способствует нормализации менструального

цикла и имеет неконтрацептивные эффекты, связанные с антиандрогенным и антиминералкортикоидным действием, а фортификация левомефолатом кальция, кроме того, оказывает положительное влияние на гормональный профиль и показатели липидного обмена, имеет протективное действие в отношении сердечно-

сосудистых заболеваний у женщин с метаболическим синдромом при поликистозных яичниках и способствует нормализации веса.



*Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med*, 2011, 29(5): 383-90.
- Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive aged women. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 557. *Obstet Gynecol*, 2013, 121(4): 891-896.
- Matteson KA, Abed H, Wheeler TL, Sung VW et al. A systematic review comparing hysterectomy with less-invasive treatments for abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol*, 2012, 19(1): 13-28.
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEN) for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet*, 2011, 113(3): 3-13.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, National Institute of Clinical Excellence. Heavy menstrual bleeding. Clinical guideline 44. London: RCOG Press, 2007. UpDate 2018. Available at: <http://www.nice.org.uk/>
- Beshay VE, Carr BR. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis and Control of the Menstrual Cycle. In: Falcone T, Hurd W. (eds) *Clinical Reproductive Medicine and Surgery*. Springer, New York, 2013.
- Bradley LD, Gueye NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(1): 31-44.
- Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, 4, Art. No.: CD002126.
- Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): Клинические рекомендации (протокол лечения). РОАГ. М., 2015. 22 с. / *Sindrom polikistoznykh yaichnikov v reproduktivnom vozraste (sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu): Klinicheskiye rekomendatsii (protokol lecheniya)*. ROAG. M., 2015. 22 s. (in Russian).
- Hosseini B, Eslamian G. Association of Micronutrient Intakes With Female Infertility: Review of Recent Evidence. *Thrita*, 2015, 4(1): e25586.
- Michels KA, Wactawski-Wende J, Mills JL, Schliep KC, Gaskins AJ et al. Folate, homocysteine and the ovarian cycle among healthy regularly menstruating women. *Hum Reprod*, 2017, 32(8): 1743-1750.
- Gaskins AJ, Mumford SL, Chavarro JE, Zhang C, Pollack AZ, et al. The Impact of Dietary Folate Intake on Reproductive Function in Premenopausal Women: A Prospective Cohort Study. *PLoS ONE*, 2012, 7(9): e46276.
- Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility. *Fertil Steril*, 2008, 89: 668-676.
- Pizzorno JE, Murray MT. *Textbook of Natural Medicine*, 4th Edition. 2013. 1916 p.
- Agarwal A, Aziz N, Rizk B. *Studies on Women's Health*. Springer Science & Business Media, 2012. 364 p.
- Trivedi MK, Shinkai K, Murase JE. A Review of hormone-based therapies to treat adult acne vulgaris in women. *International Journal of Women's Dermatology*, 2017, 3: 44-52.
- Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 7(4), Art. No.: CD000154.
- Lethaby A, Irvine GA, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, 1, Art. No.: CD001016.
- De Leo V, Di Sabatino A, Musacchio MC et al. Effect of oral contraceptives on markers of hyperandrogenism and SHBG in women with polycystic ovary syndrome. *Contraception*, 2010, 82(3): 276-280.
- Кузнецова И.В. Метаболические эффекты комбинированной гормональной контрацепции и риск тромботических осложнений. *Акушерство и гинекология*, 2016, 6: 108-114. / Kuznetsova I.V. Metabolicheskiye efekty kombinirovannoy gormonal'noy kontratseptsii i risk tromboticheskikh oslozheniy. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2016, 6: 108-114 (in Russian).
- Debrececi B, Debrececi L. The role of homocysteine-lowering B-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Cardiovasc Ther*, 2014, 32(3): 130-138.
- Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J*, 2015, 14: 6. Published online 2015 Jan 10. doi: 10.1186/1475-2891-14-6.
- Matteson KA, Abed H, Wheeler TL, Sung VW, Rahn DD et al. A systematic review comparing hysterectomy with less-invasive treatments for abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol*, 2012, 19(1): 13-28.
- Clarke R, Bennett DA, Parish S, Verhoef P et al. Homocysteine and Coronary Heart Disease: Meta-analysis of MTHFR Case-Control Studies, Avoiding Publication Bias. *PLoS Med*, 2012, 9(2): e1001177. Published online 2012 Feb 21. doi: 10.1371/journal.pmed.1001177.
- Hung J, Beilby JP, Knuiaman MW, Divitini M. Folate and Vitamin B-12 and Risk of Fatal Cardiovascular Disease: Cohort Study From Busselton, Western Australia. *BMJ*, 2003, 326(7381): 131-134.
- Yan HT, Lee MM, Hong KS, Ovbiagele B, Saver JL. Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(8): 745-754.
- Huo Y, Qin X, Wang J et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis. *Int J Clin Pract*, 2012, 66(6): 544-551.
- Qin X, Xu M, Zhang Y et al. Effect of folic acid supplementation on the progression of carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*, 2012, 222(2): 307-313.
- Seif MW, Diamond K, Nickkho-Amiry M. Obesity and menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2015 May, 29(4): 516-27.
- Jokela M, Kivima M, Elovainio M, Viikari J et al. Body Mass Index in Adolescence and Number of Children in Adulthood. *Epidemiology*, 2007, 18(5): 599-606.
- Wei S, Schmidt MD, Dwyer T, Norman RJ, Venn AJ. Obesity and menstrual irregularity: associations with SHBG, testosterone, and insulin. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, 17(5): 1070-6.
- Lasquety MG, Rodriguez D, Fehring RJ. The Influence of BMI Levels on Phases of the Menstrual Cycle and Presumed Ovulation. *The Linacre Quarterly*, 2013, 79(4): 451-459.
- Dag ZO, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2015, 16(2): 111-117.
- Tang T, Glanville J, Hayden CJ, et al. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Rep*, 2006, 21: 80e9.
- Dinger JC, Cronin M, Mohner S et al. Oral contraceptive effectiveness according to body mass index, weight, age, and other factors. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 201: 265.
- Lopez LM, Grimes DA, Chen-Mok M, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010 Jul 7, 7: CD008452.
- Edelman AB, Carlson NE, Stouffer RL, et al. Impact of obesity on oral contraceptive pharmacokinetics and hypothalamic-pituitary-ovarian activity: a mechanism for contraceptive failure? *Fertil Steril*, 2008, 88: S51.
- Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Switzerland: WHO, 2015. 169 p.
- Li J, Ren J, Sun W. A comparative systematic review of Yasmin (drospirenone pill) versus standard treatment options for symptoms of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 210: 13-21.
- Caprio M, Antelmi A, Chetrite G, Muscat A et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology*, 2011, 152(1): 113-25.
- Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *Journal Clinical Endoc Metab*, 1995, 80(6): 1816-1821.
- Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, Weisberg E et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17β-oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2011, 16(6): 430-43.
- Dinger J, Minhb TD, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception*, 2016, 94: 328-39.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Дикке Галина Борисовна** – чл.-корр. Российской Академии Естествознания, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов»



# Ярина® Плюс -

- надежная контрацепция\*
- регулярный цикл
- антиандрогенное действие\*\*
- восполнение дефицита фолатов



• **Ярина®** – уверенность, подтвержденная временем

• **Плюс** – дополнительные преимущества фолатов

#### Ярина® Плюс

**Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. Каждая активная комбинированная таблетка содержит в качестве действующего вещества: дроспиренон (микроинкапсулированный) 3,000 мг; этинилэстрадиол (микроинкапсулированный) в пересчете на этинилэстрадиол 0,030 мг, кальция левомефолат [Метафолин®] (микроинкапсулированный) 0,451 мг; каждая вспомогательная витаминная таблетка содержит: кальция левомефолат [Метафолин®] (микроинкапсулированный) 0,451 мг.

#### Показания к применению

Пероральная контрацепция. Препарат показан для применения у женщин, которые предпочитают использовать в качестве метода контрацепции прием перорального контрацептивного препарата, для повышения концентрации фолиевой кислоты с целью снижения риска возникновения дефекта нервной трубки у плода в период беременности, возникающей на фоне приема препарата или вскоре после его прекращения.

#### Противопоказания

Тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения; состояния, предшествующие тромбозу (в том числе, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; печеночная недостаточность, острые или тяжелые хронические заболевания печени (до нормализации печеночных проб); совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия (ПППД), содержащими омбитапсир, паритапсир, дасабувир или комбинацию этих веществ; тяжелая и/или острая почечная недостаточность; опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочной железы) или подозрение на них; кровотечения из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; повышенная чувствительность или непереносимость дроспиренона, этинилэстрадиола, кальция левомефолата или любого из вспомогательных веществ препарата

Ярина®Плюс. Препарат Ярина®Плюс содержит лактозу, поэтому противопоказан пациенткам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

#### С осторожностью

Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение, ожирение, дислипидемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, неосложненные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у кого-либо из ближайших родственников); другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет без сосудистых осложнений, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия; заболевания печени легкой и средней степени тяжести в анамнезе при нормальных показателях функциональных проб печени; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предшествующего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденгама); послеродовый период.

#### Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день в одно и то же время, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Принимают по 1 таблетке в день непрерывно в течение 28 дней. Прием таблеток из следующей упаковки начинается сразу после завершения приема таблеток из предыдущей упаковки. Подробная информация о способе применения, включая информацию о действиях в случае пропуска дозы, содержится в полной версии инструкции по медицинскому применению.

#### Побочное действие

Часто встречающиеся побочные реакции при применении препарата: подавленное настроение; головная боль, мигрень; тошнота; нарушения менструального цикла; межменструальные кровотечения; боль в молочных железах; нагрубание молочных желез; выделения из влагалища; кандидозный вульвовагинит.

**Регистрационный номер:** ЛП-001186, актуальная версия инструкции от 23.01.2018.

**Производитель:** Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

\* Индекс Перля Ярина® в использовании INAS с участием >80 000 пользовательниц ОК составил 2,2.

Показания зарегистрированы на основании исследования биоэквивалентности препарата Ярина® и Ярина® Плюс.

\*\* Дроспиренон обладает антиандрогенной активностью и способствует уменьшению угрей (акне), жирности кожи и волос (себореи) – из инструкции к препарату Ярина® Плюс.

Материал для специалистов здравоохранения. Реклама.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.  
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.bayer.ru

L.RU.MKT.04.2018.0858

# Ярина® Плюс

# НЕКОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ МИКРОДОЗИРОВАННОГО ФОЛАТСОДЕРЖАЩЕГО ОРАЛЬНОГО КОНТРАЦЕПТИВА

## У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

В статье приведена оценка эффективности применения фолатсодержащего орального контрацептива (Джес® Плюс), содержащего гестаген с антиандрогенным и антиминокортикоидным действием, который кроме предупреждения нежелательной беременности нивелирует симптомы первичной дисменореи, а также имеет зарегистрированные показания для лечения акне.

**Ключевые слова:** фолатсодержащие оральные контрацептивы, дроспиренон, дисменорея, акне / гиперандрогенные дерматии.

T.M. SOKOLOVA, K.Yu. MAKAROV, T.V. KISELEVA, A.V. YAKIMOVA

Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Obstetrics and Gynaecology Department, Novosibirsk, Russia

NON-CONTRACEPTIVE EFFECTS OF MICRODOSE FOLATE-CONTAINING ORAL CONTRACEPTIVE IN PATIENTS OF CHILD BEARING AGE

The article provides a summary of the evaluation of efficacy of folate-containing oral contraceptive (Yaz® plus) containing gestagen with antiandrogenic and antimineralocorticoid effect, which, neutralizes the symptoms of primary dysmenorrhea in addition to preventing unwanted pregnancies, and also has registered indications for the treatment of acne.

**Keywords:** folate-containing oral contraceptives, drospirenone, dysmenorrhea, acne / hyperandrogenic dermatopathy.

Основными причинами, по которым молодые девушки обращаются к гинекологу, являются предупреждение нежелательной беременности (подбор метода контрацепции), болезненные менструации, гиперандрогенные дерматии, которые проявляются гирсутизмом, акне и/или себореей [1, 2].

По данным различных исследователей, частота первичной дисменореи колеблется от 40 до 50%, при этом зачастую статистически учитываются только те случаи дисменореи, которые снижают нормальный уровень активности или требуют медицинского вмешательства. Около 15% пациенток, испытывающих дисменорею, не трудоспособны в течение 1–5 дней ежемесячно [3].

Для молодых женщин, живущих регулярной половой жизнью, препаратами выбора для контрацепции являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [4]. Кроме того, КОК обладают лечебным эффектом при первичной дисменорее за счет подавления гормональной функции яичников, которая приводит к ановуляции, в результате чего снижается уровень простагландинов, окситоцина, вазопрессина, и, как следствие, симптомы дисменореи исчезают или становятся менее выраженными. Вместе с тем гормональные контрацептивы, имеющие в своем составе гестагенный компонент (в частности, дроспиренон), уменьшают объем менструальной кровопотери за счет торможения пролиферации эндометрия, снижают

порог возбудимости гладкомышечной клетки, способствуют уменьшению внутриматочного давления, частоты и амплитуды сокращений мышц матки, что также приводит к устранению болезненных симптомов при менструации [5].

Помимо первичной дисменореи серьезной проблемой в жизни молодой девушки могут стать гиперандрогенные дерматии, проявляющиеся гирсутизмом, акне и/или себореей. Женщины с акне отмечают увеличение количества невоспалительных и воспалительных высыпаний во II фазу менструального цикла (за 10–12 дней до начала менструального кровотечения). Это является следствием микроотека кожи (сужением устья сально-волосяного фолликула (СВФ)), отягощением ключевого звена патогенеза акне – фолликулярного гиперкератоза и, как результат, усугублением оттока кожного сала. Первоначальные изменения кожи при акне представлены открытыми и закрытыми комедонами (по уровню обтурации протока СВФ). Присоединение воспалительной реакции в окружности комедона приводит к его разрушению и последующему формированию папулы, а затем пустулы. Развитие воспалительной реакции в дерме ведет к образованию узлов, а при их нагнаивании – кист. Несмотря на то, что акне воспринимается врачами в основном как косметический дефект, это состояние может приводить к психозомоциональному расстройству, например, депрессия, тревога, агрессия [6].

Исходя из основ этиологии и патогенеза акне, для лечения этого заболевания у женщин адекватными и патогенетически обоснованными являются вещества, оказывающие супрессивное действие на состояния гиперандрогении.

Для лечения акне легкой и средней степени тяжести адекватными и обоснованными являются антиандрогенные препараты, которые являются препаратами выбора в международных протоколах [7]. Среди препаратов, влияющих на выраженность андрогенизации, наиболее применяемыми являются КОК [8, 9]. Оптимальным сочетанием является наличие эстрогенов в минимальной концентрации, которые поддерживают пролиферацию эндометрия и обеспечивают контроль цикла (отсутствие промежуточных кровотечений при приеме КОК), и гестагена, обладающего прогестагенной, антиандрогенной и антиминералокортикоидной активностью.

Дроспиренон (ДРСП) значительно отличается от других прогестинов. Это производное 17 $\alpha$ -спиронолактона, представитель прогестинов IV поколения. ДРСП не влияет на метаболизм, характеризуется высокой селективностью к прогестероновым рецепторам, не имеет андрогенного, эстрогенного или глюкокортикоидного действия [10], а также не содержит в своей структуре этинильного радикала [10]. ДРСП максимально близок по своим характеристикам к натуральному прогестерону, но при этом ряд благоприятных эффектов (антиминералокортикоидного и антиандрогенного) выше, чем у прогестерона (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джес® Плюс, версия от 23.01.2018 г.).

Фармакологический профиль КОК, содержащих ДРСП, во многом связан с отсутствием его влияния на массу тела [11]. Благодаря антиминералокортикоидному действию ДРСП не происходит задержка натрия и воды в организме, а следовательно, уменьшаются побочные эффекты, связанные с задержкой жидкости, такие как нагрубание молочных желез и увеличение массы тела (Инструкция по медицинскому применению препарата Джес Плюс, версия от 23.01.2018 г.).

**Для лечения акне легкой и средней степени тяжести адекватными и обоснованными являются антиандрогенные препараты, которые являются препаратами выбора в международных протоколах. Среди препаратов, влияющих на выраженность андрогенизации, наиболее применяемыми являются КОК**

Значительная роль в физиологии человеческого организма отведена фолатам [1, 12, 13]. Согласно обновленному метаанализу 2012 г., объединившему результаты 26 рандомизированных клинических исследований с участием 58 804 пациентов, прием фолатов снижает риск инсульта [14]. По данным других исследователей, фолаты уменьшают вероятность парезов, параличей и заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [14]. Дефицит фолатов ведет к ухудшению регенеративной функции

кожи и слизистых, поседению и поредению волос, ломкости ногтей, нарушению пигментации [15]. Воздействие ультрафиолетового облучения в высоких дозах оказывает негативное влияние на течение угревой болезни. Фолаты участвуют в синтезе  $\alpha$ -кератина, основного белка ногтей, кожи и волос. Они способствуют формированию коллагена и улучшению эластичности и текстуры кожи [15]. Установлена ключевая роль фолатов в процессах репарации ДНК кератиноцитов и фибробластов кожи, в частности после фотоллиза, индуцированного ультрафиолетовым излучением [15].

**Фолаты снижают уровень крайне токсичного гомоцистеина, способствующего повышению концентрации арахидоновой кислоты и простагландинов, в свою очередь, иницирующих состояние хронического воспаления и структурные нарушения нервной ткани**

Фолаты играют ключевую роль в нормальном функционировании ЦНС, включая синтез ДНК и важнейших аминокислот, метаболизм жирных кислот в мембране нейронов/нейроглии и нейротрансмиттеров, в т. ч. участвующих в передаче болевых импульсов [16, 17].

Фолаты снижают уровень крайне токсичного гомоцистеина, способствующего повышению концентрации арахидоновой кислоты и простагландинов, в свою очередь, иницирующих состояние хронического воспаления и структурные нарушения нервной ткани [18, 19].

Показано, что лица с дефицитом фолатов склонны к психоэмоциональным нарушениям, особенно к депрессии, включая апатию, усталость, бессонницу, раздражительность, трудности с концентрацией и др. Быстрое купирование этих проявлений после приема фолатов представляется убедительным доказательством взаимосвязи между нарушениями настроения и обменом этих веществ в организме [16, 18, 20, 21].

Преконцепционное и гестационное использование фолатов достоверно сокращает частоту таких серьезных осложнений беременности, как преэклампсия, а также снижает вероятность рождения детей с пороками развития нервной системы [1, 22, 23]. Исследования показали, что после 24 нед. ежедневного приема фолатсодержащего КОК у значительной части женщин в течение 20 нед. поддерживается медленное высвобождение фолата в плазме [24].

В 2012 г. на фармацевтическом рынке появились модифицированные формы дроспиренонсодержащего микродозированного КОК – Джес® Плюс (Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Германия). В отличие от своих предшественников, в состав каждой таблетки (включая 4 таблетки плацебо), помимо этинилэстрадиола 20 мкг и ДРСП 3 мг, введен Метафолин® в дозе 451 мкг – стабильная и метаболитически активная кальциевая соль фолатов. Левомефолат кальция (Метафолин®) устраняет дефицит фолатов в крови, тем самым снижая риск возникновения дефектов нервной трубки плода, что является особенно важным для женщин репродуктивного возраста [5].

**Целью исследования** явилось изучение клинических и лабораторных показателей у пациенток репродуктивного возраста, ведущих регулярную половую жизнь, имеющих проявления акне и первичной дисменореи.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в период 2015–2017 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии «Медицинский консультативный центр» ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.

Вид исследования – проспективное наблюдение 44 пациенток репродуктивного возраста, обратившихся первично с жалобами на первичную дисменорею и гиперандрогенные дерматопатии, которые проявлялись разной степенью выраженности акне, себореи или гирсутизмом. С целью дифференциальной диагностики у всех пациенток были исключены заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемия, при клинической схожей симптоматике синдром Кушинга и др. Также в 100% случаев был назначен микродозированный монофазный оральные контрацептив – комбинация 20 мкг этинилэстрадиола с 3 мг ДРСП и левомефолатом кальция (Джес® Плюс).

Стандартное для всех пациенток обследование включало: общеклиническое, гинекологическое обследование, липидограмму, гематологический анализ, УЗИ молочных желез на 5–10-й день менструального цикла, РАР-тест, оценку гормонального профиля сыворотки крови. Комплексное обследование гормонального фона проводили на 2–3-й день менструального цикла. Основные гормоны, которые определяли до начала приема КОК и в процессе их использования через 12 мес., были общий тестостерон (обТ), свободный тестостерон (свТ), глобулины, связывающие половые стероиды (ГСПС), а также антимюллеров гормон (АМГ). Выбор контрацептива обоснован наличием антиандрогенного и антиминералокортикоидного эффекта препарата. Джес® Плюс назначали в непрерывном режиме согласно инструкции.

**На фоне приема Джес® Плюс к концу 12-го мес. состояние клинического излечения (симптомы первичной дисменореи и акне) удалось достичь у 30 (68,2%) пациенток**

Все пациентки вели дневник на протяжении первых 12 мес. приема КОК Джес® Плюс, в котором отмечали общее состояние; менструальноподобную реакцию, степень ее болезненности, а также появление новых элементов акне и/или их исчезновение и наличие и/или отсутствие проявлений гирсутизма и себореи.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было обследовано 44 молодых женщины в возрасте от 16 до 24 лет (средний возраст составил  $17,2 \pm 2,2$  года), ведущих регулярную половую жизнь. Средний возраст начала половой жизни в группе

**Таблица. Уровень гормональных показателей в группе обследованных**

Показатель	Исходные данные	После 12 мес. лечения
Общий тестостерон, нмоль/л	$2,2 \pm 0,38$	$1,61 \pm 0,23$
Свободный тестостерон, нмоль/л	$0,16 \pm 0,07$	$0,063 \pm 0,04$
ГСПС, нмоль/л	$23,2 \pm 2,14$	$42,5 \pm 0,32$
ИСТ (расчетный) *	$12,5 \pm 1,34$	$4,2 \pm 0,89$

\* ИСТ – индекс свободного тестостерона

обследованных составил  $17,2 \pm 1,3$  года. Средние статистические показатели составили: ИМТ –  $21,6 \pm 0,5$ ; возраст менархе –  $11,9 \pm 1,1$  года; продолжительность менструального цикла –  $26,3 \pm 1,6$  дня. У 7 (15,9%) женщин в анамнезе отмечена беременность, завершившаяся медицинским аборт, причем у 4 (9,1%) был медикаментозный аборт. Все пациентки не имели сопутствующей патологии и противопоказаний для приема КОК.

При анализе жалоб и объективном исследовании у всех женщин наблюдались клинические проявления гиперандрогении (гипертрихоз, акне, себорея) и первичная дисменорея. Олигоменорея выявлена у 16 (36,4%) пациенток, аномальные маточные кровотечения (АМК) – у 8 (18,2%) женщин.

Анализ гормонального фона показал, что уровень обТ и свТ превышал нормальные показатели у 37 (84,1%) женщин. У 7 (15,9%) пациенток тестостерон был в пределах нормы, что не исключает наличие у них клинических проявлений.

По результатам представленных 44 дневников были сделаны следующие выводы: общее состояние на фоне приема Джес® Плюс улучшилось в разной степени у всех обследованных женщин. На фоне приема Джес® Плюс к концу 12-го мес. состояние клинического излечения (симптомы первичной дисменореи и акне) удалось достичь у 30 (68,2%) пациенток. Одновременно с этим 28 пациенток (63,6%) отметили благоприятное влияние Джес® Плюс в виде уменьшения жирности кожи и сальности волос.

На фоне приема Джес® Плюс только симптомы дисменореи нивелировались у всех 44 (100%) пациенток.

На фоне продолжения приема Джес® Плюс после 12 мес. использования также были определены гормональные показатели. Данные исходного уровня гормонов в плазме крови и полученные нами соответствующие результаты на фоне приема КОК в течение 12 мес. представлены в *таблице*.

Анализ полученных данных показал, что на фоне приема Джес® Плюс достоверно снизился уровень обТ и свТ в 39,4% и 73,2% случаев ( $p < 0,05$ ). При этом расчетный индекс свТ снизился на 34,3%: с  $12,25 \pm 1,34$  до  $4,2 \pm 0,92$ .

Показатели липидного обмена и гематологических параметров через 12 мес. приема Джес® Плюс статистически значимо не отличались от показателей до начала приема препарата ( $p > 0,01$ ).

За период наблюдения также не было отмечено достоверного изменения массы тела и ИМТ –  $22,4 \pm 1,32$  ( $p > 0,01$ ). За время приема побочные явления не проявлялись. Ни у одной из пациенток не было зафиксировано наступление беременности. В целом все наблюдаемые пациентки дали положительную оценку применяемому препарату и выразили желание продолжать его прием и в последующем.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При регулярной половой жизни пациенткам репродуктивного возраста, нуждающимся в контрацепции и страдающим от первичной дисменореи и гиперандрогенных дерматитов (акне), а также при отсутствии противопоказаний назначение КОК можно считать необходимым.

Применение фолатсодержащего орального контрацептива (Джес® Плюс), содержащего гестаген с антиандрогенным и антиминералокортикоидным действием, эффективно способствует не только предупреждению нежелательной беременности, но и уменьшению клинических проявлений акне и первичной дисменореи. Фолатный компонент способствует формированию коллагена, улучшению текстуры кожи, что оказывает дополнительное положительное влияние на течение акне.

Кроме того, восполнение дефицита фолатов играет важную роль в снижении риска развития врожденных дефектов нервной трубки плода.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Монахов С.А. Фолатсодержащие антиандрогенные оральные контрацептивы: дерматологические аспекты. *Гинекология*, 2016, 18(4): 54-8. /Monakhov SA. Folate-containing antiandrogen oral contraceptives: dermatological aspects. *Ginekologiya*, 2016, 18 (4): 54-8.
2. Ледина А.В. Дроспиренонсодержащий контрацептив: лечебные и профилактические аспекты применения. *Гинекология*, 2015, 1: 25-9. /Ledina AV. Drospirenone contraceptive: therapeutic and preventive aspects of use. *Ginekologiya*, 2015, 1: 25-9.
3. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *J Obstet Gynecol*. 2006 Aug;108(2):428-41.
4. Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Артикова Н.Л., Добрецова Т.А., Радзинский В.Е., ред. Управление менструальным циклом: новые возможности. Инновации в контрацепции – гибкий пролонгированный режим и цифровые технологии дозирования: информационный бюллетень. М.: редакция журнала Status Praesens, 2016. /Khamoshina MB, Lebedeva MG, Artikova NL, Dobretsova TA, Radzinsky VE, ed. Managing the menstrual cycle: new opportunities. Innovations in contraception: flexible prolonged mode and digital dosing technologies: newsletter. М.: Editorial office of the Journal of Status Praesens, 2016.
5. Мгерян А.Н., Прилепская В.Н. Контрацепция с фолатами – новые грани проблемы. *Медицинский совет*, 2018, 7: 28-31. /Mgeryan AN, Prilepskaya VN. Contraception with folates: new facets of the problem. *Meditzinskyi Sovet*, 2018, 7: 28-31.
6. Katzman M1, Logan AC. Acne vulgaris: nutritional factors may be influencing psychological sequelae. *Med Hypotheses*. 2007;69(5):1080-4. Epub 2007 Apr 19.
7. Park JH, Bienenfeld A, Orlow SJ, Nagler AR. The use of hormonal antiandrogen therapy in female patients with acne: a 10-year retrospective study. *Am J Clin Dermatol*, 2018, 19(3): 449-455.
8. Hernadi L, Marr J, Trummer D et al. Efficacy and safety of a low-dose combined oral contraceptive containing drospirenon 3 mg and ethinylestradiol 20 mcg in 24/4 – day regimen. *Contraception*, 2009, 80: 18-24. doi: 10.1016/j.contraception.2009.01.016.
9. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2015. 22 с. / Polycystic ovary syndrome in the child bearing age (modern approaches to diagnosis and treatment): clinical guidelines (treatment regimen). М., 2015. 22 p.
10. Oelkers W. Drospirenone – a new progestogen with antiminerocorticoid activity, resembling natural progesterone. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2000, 5(3): 17-24.
11. Fruzzetti F, Lazzarini V, Ricci C et al. Effect of an oral contraceptive containing 30 µg ethinylestradiol plus 3 mg drospirenone on body composition of young women affected by premenstrual syndrome with symptoms of water retention. *Contraception*, 2007, 76: 190-194.
12. Krikke GG, Grooten IJ, VrijKotte TGM, van Eijdsden M, Roseboom TJ, Painter RC. Vitamin B12 and folate status in early pregnancy and cardiometabolic risk factors in the offspring at age 5–6 years: findings from the ABCD multi-ethnic birth cohort. *BJOG*, 2016, 123(3): 384-392. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13574>.
13. Wang H, Mueller NT, Li J, Sun N, Huo Y, Ren F, Wang X. Association of maternal plasma folate and cardiometabolic risk factors in pregnancy with elevated blood pressure of offspring in childhood. *Am J Hypertens*, 2017, 30(5): 532-40. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx003>.
14. Smelt AF, Gussekloot J, Bermingham LW. The effect of vitamin B12 and folic acid supplementation on routine haematological parameters in older people: an individual data meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*, 2018, 72(6): 785-795.
15. Williams JD, Jacobson EL, Kim H, Kim M, Jacobson MK. Folate in skin cancer prevention. *Subcell Biochem*, 2012, 56: 181-97.
16. Field MS, Kamynina E, Chon J, Stover PJ. Nuclear folate metabolism. *Annu Rev Nutr*, 2018, 38: 219-243.
17. Balashova OA, Visina O, Borodinsky LN. Folate action in nervous system development and disease. *Dev Neurobiol*, 2018 Apr, 78(4): 391-402.
18. Endermani A., Zarghami M., Darvishi-Khezri H. The effects and potential mechanisms of folic acid on cognitive function: a comprehensive review. *Neurol Sci*, 2018.
19. Ansari R, Mahta A, Mallack E, Luo JJ. Hyperhomocysteinemia and Neurologic Disorders: a Review. *J Clin Neurol*, 2014; 10(4): 281-288.
20. Lazarou Ch, Kapsou M. The role of folic acid in prevention and treatment of depression: An overview of existing evidence and implications for practice. *Complement Ther Clin Pract*, 2010, 16: 161-166.
21. Beydoun MA, Shroff MR, Beydoun HA, Zonderman AB. Serum folate, vitamin B-12 and homocysteine and their association with depressive symptoms among US adults. *Psychosom Med*, 2010, 72(9): 862-873.
22. Кузнецова И.В. Метаболические эффекты комбинированной гормональной контрацепции и риск тромботических осложнений. *Акушерство и гинекология*, 2016, 6: 108-14. / Kuznetsova IV. Metabolic effects of combined hormonal contraception and the risk of thrombotic complications. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2016, 6: 108-14.
23. Фолаты в XXI веке вне беременности. Только доказательные факты. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Status Praesens, 2014. / Folates in the 21<sup>st</sup> century in the non-pregnant state. Only evidence. Under the editorship of Radzinsky VE. М.: Status Praesens, 2014.
24. Diefenbach K, Trummer D, Ebert F et al. Changes in folate levels following cessation of Yasmin and levomefolate calcium 0,451 mg or folic acid 400 mcg co-administration (abstract and poster). *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2010, 15 (s1): 157-8.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Соколова Татьяна Михайловна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск  
**Макаров Константин Юрьевич** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск  
**Киселева Татьяна Вячеславовна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск  
**Якимова Анна Валентиновна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

Л.И. АНОХОВА<sup>1</sup>, Т.Е. БЕЛОКРИНИЦКАЯ<sup>1</sup>, А.В. ПАТЕЮК<sup>2</sup><sup>1</sup> ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО Забайкальский государственный университет, г. Чита

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

## ПРИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ЭНДОМЕТРИТАХ

Наряду с воздействием на возбудителя, важное значение в терапии пациенток с эндометритами имеет идентификация нарушений в иммунной системе и их коррекция. Установлено, что элиминация инфекционных агентов осуществляется клетками фагоцитарной системы, поэтому иммуномодуляторы, воздействующие на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, являются оптимальным выбором для активации противоинфекционного иммунитета. Применение иммуномодуляторов – рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Ронколейкин®, ИЛ-2) и Интерферона альфа-2b + Таурин + Бензокаин (Генферон®) в комплексе со стандартной терапией показало свою безопасность и эффективность при лечении пациенток с эндометритами после кесарева сечения.

**Ключевые слова:** Интерферон  $\alpha$ -2 $\beta$  + Таурин + Бензокаин, интерлейкин-2, пuerперий, кесарево сечение, иммунитет, гемостаз, эндометрит.

L.I. ANOKHOVA<sup>1</sup>, T.E. BELOKRINITSKAYA<sup>1</sup>, A.V. PATEYUK<sup>2</sup><sup>1</sup> Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Chita<sup>2</sup> Transbaikal State University, Chita

### EFFICIENCY, SAFETY AND POSSIBILITIES OF IMMUNOTROPIC THERAPY AFTER SURGICAL TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS

The identification of the immune system disorders along with the impact on the causative agent and correction of such disorders is of great importance in the therapy of patients with endometritis. It has been established that the infectious agents are eliminated by the phagocytic system cells, therefore the optimal choice for the activation of anti-infective immunity are the immunomodulators acting on the monocyte-macrophage system cells. Use of immunomodulators: recombinant human interleukin-2 (Roncoleukin®, IL-2) and Interferon alfa-2b + Taurine + Benzocaine (Genferon®) in combination with the standard therapy showed its safety and efficiency in treating patients with endometritis after caesarean section.

**Keywords:** Interferon  $\alpha$ -2 $\beta$  + Taurine + Benzocaine, interleukin-2, puerperium, caesarean section, immunity, hemostasis, endometritis.

**В** современном акушерстве медико-социальная значимость инфекций обусловлена их существенным вкладом в формирование показателей материнской заболеваемости и смертности [1–3]. Несмотря на значительные успехи в диагностике и антимикробной терапии, согласно заключениям экспертов ВОЗ [4], в структуре материнской летальности в мире достаточно высок удельный вес послеродового сепсиса. В 2013 г. в России в структуре материнских потерь доля сепсиса составила 11,2%, в 2014 году – 10,7% [3]. Согласно данным С.С. Snyder, J.R. Barton et al. [5], частота тяжелого сепсиса с материнскими потерями ежегодно возрастает на 10% [6]. Определенную лепту в показатель вносят высокая частота кесарева сечения, поздний репродуктивный возраст матери, алиментарное ожирение, хронические заболевания, применение вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодие, преэклампсия с преждевременной отслойкой плаценты и патологическая акушерская кровопотеря. Эндометрит после операции кесарева сечения является одним из часто встречающихся септических осложнений. Терапия пациенток с данным осложнением затруднена в связи с

большой раневой поверхностью и разнообразием патогенной микрофлоры родовых путей. Послеродовый эндометрит чаще протекает в легкой форме и заканчивается выздоровлением. Тем не менее тяжелое течение, сопровождающееся гнойно-резорбтивной лихорадкой и возможностью генерализации инфекции, отмечается в 25% наблюдений [2]. Известно, что развитие эндометрита во многом обусловлено исходным компроментированным состоянием иммунной системы матери [6] и сопровождается прогрессирующими нарушениями в состоянии клеточного и гуморального иммунитета [7–10]. Мы предположили, что использование препаратов, нормализующих клеточный и гуморальный иммунитет, может значительно улучшить результаты терапии пациенток с послеродовыми эндометритами. В частности, к таким средствам относится один из основных иммунных цитокинов – интерлейкин-2 (ИЛ-2), а также интерферон альфа-2 $\beta$  (ИФН $\alpha$ -2 $\beta$ ) + таурин + бензокаин (Генферон®) [9, 11, 12].

Следствием неспособности иммунной системы и неспецифических защитных сил организма (системы комплемента, фагоцитоза) полностью элиминировать

инфекционный агент является бактериально-вирусная колонизация эндометрия. По мере развития патологического процесса появляется ограничение его распространения за счет активации Т-лимфоцитов (Т-хелперов, естественных киллеров) и макрофагов. Во всех указанных случаях возникает персистенция микроорганизмов, которая сопровождается привлечением в очаг воспаления мононуклеарных фагоцитов, естественных киллеров, Т-хелперов, синтезирующих цитокины. Согласно современным сведениям, при воздействии специфических антигенов в ткани эндометрия происходит дифференцировка Т-хелперов на две субпопуляции: Т-хелперы I и II классов (Th1 и Th2), специализированные на синтезе определенных цитокинов. Th1 синтезируют преимущественно провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 (ИЛ-1),  $\gamma$ -интерферон (ИФН- $\gamma$ ), факторы некроза опухоли  $\alpha$  и  $\beta$ , принимающие участие в росте и дифференцировке Т-, В-лимфоцитов, естественных киллеров, противовирусной и антибактериальной защите. Th2 синтезируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, которые обеспечивают преимущественно гуморальные реакции, гемопоэз, ангиогенез [13]. Гиперфункция Th1 может вести к развитию выраженных воспалительных реакций в эндометрии даже в условиях низкой концентрации и особенно при персистенции инфекционного агента, что нарушает нормальные межклеточные взаимодействия [13]. Установлено, что при септических заболеваниях, в том числе и при эндометрите, развивается гиперкоагуляция [8, 13]. Известно, что препараты, воздействующие на иммунитет, снижают интенсивность внутрисосудистого свертывания крови [8–11].

***Эндометрит после операции кесарева сечения является одним из часто встречающихся септических осложнений. Терапия пациенток с данным осложнением затруднена в связи с большой раневой поверхностью и разнообразием патогенной микрофлоры родовых путей. Послеродовый эндометрит чаще протекает в легкой форме и заканчивается выздоровлением***

Таким образом, наряду с воздействием на возбудителя и воспалительный процесс, важное место в терапии эндометрита должны занимать идентификация структурных и функциональных нарушений в иммунной системе и их коррекция. С другой стороны, одной из актуальных проблем акушерства является формирование лекарственной устойчивости у возбудителей как вне-, так и внутрибольничных инфекций к антибиотикам [14–16], что послужило дополнительным обоснованием применения иммуномодуляторов у пациенток с гнойно-воспалительными заболеваниями в пuerперии с целью повышения результативности лечения. Известно, что элиминация большинства инфекционных агентов осуществляется именно клетками фагоцитарной системы, поэтому иммуномодуляторы, воздействующие на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, являются оптимальным выбором для активации противоинфекционного иммунитета [9–11].

Цель исследования: изучить влияние препаратов иммуностропного действия на клиническое течение, состояние иммунитета и гемостаза у родильниц с эндометритом после кесарева сечения.

***Одной из актуальных проблем акушерства является формирование лекарственной устойчивости у возбудителей как вне-, так и внутрибольничных инфекций к антибиотикам, что послужило дополнительным обоснованием применения иммуномодуляторов у пациенток с гнойно-воспалительными заболеваниями в пuerперии с целью повышения результативности лечения***

Материалы и методы: Настоящее исследование проводилось при наличии информированного добровольного согласия каждой пациентки на участие в исследовании; назначение лекарственной терапии одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ (протокол №44 от 21.11.2012 г.). Проведение исследования соответствовало Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилам, утвержденным приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. В работу после проведенного обследования включены 57 пациенток с эндометритом после кесарева сечения (клиническая группа), 50 здоровых небеременных женщин (группа сравнения – 1), 100 здоровых родильниц (группа сравнения – 2). Включенным в исследование женщинам проведено обследование в соответствии с порядком оказания медицинской помощи, регламентированным приказом №572 Минздрава России (2012 г.). При наличии характерного симптомокомплекса диагноз послеродового эндометрита был верифицирован гистероскопическим исследованием и подтвержден гистологически [3]. Из группы родильниц с послеоперационным эндометритом 25 получали стандартную терапию (СТ), включающую инфузионную и антибактериальную, с учетом чувствительности микрофлоры, полученной из цервикального канала [3]; 32 родильницам дополнительно проводили иммунокорректирующую медикаментозную терапию: 20 – рекомбинантный человеческий ИФН- $\alpha$ -2 $\beta$  в комбинации с таурином и бензокаином (Генферон®); 12 – рекомбинантный человеческий ИЛ-2 (Ронколейкин®). Рекомбинантный человеческий ИЛ-2 вводили внутривенно капельно, в течение 2 часов, в дозе 1 000 000 МЕ, двукратно, через сутки, предварительно растворив его в 200 мл физиологического раствора. Рекомбинантный человеческий ИФН- $\alpha$ -2 $\beta$  + таурин + бензокаин (500 000 МЕ) применяли со стандартной терапией и сочетанным системным (ректальным, 2 раза в сутки в течение 5 дней) и местным (вагинальным, 1 раз в сутки на ночь, в течение 5 дней) введением суппозиторий. Комбинированное действие препарата Генферон® обусловлено компонентами в его составе, которые оказывают местное и системное действие. Генферон® обладает иммуномодулирую-

**Таблица 1.** Динамика некоторых показателей иммунитета у женщин с послеродовым эндометритом при лечении ИЛ-2 (Ронколейкин®) и ИФН $\alpha$ -2 $\beta$  + таурин + бензокаин (Генферон®)

Изучаемые показатели	Здоровые небеременные (n = 50)	Здоровые рожильницы (n = 100)	Больные эндометритом			
			До лечения (n = 25)	Стандартная терапия (n = 25)	СТ + ИФН $\alpha$ -2 $\beta$ + таурин + бензокаин (n = 20)	СТ + ИЛ-2 (n = 12)
			1	2	3	4
Лейкоциты, в 1 мкл	7143 $\pm$ 817	6780 $\pm$ 674	9300 $\pm$ 562 <sup>1,2*</sup>	9400 $\pm$ 740 <sup>1,2*</sup>	9300 $\pm$ 540 <sup>1,2*</sup>	8896 $\pm$ 601 <sup>1,2*</sup>
Лимф., %	34,0 $\pm$ 3,7	31,1 $\pm$ 3,2	20,2 $\pm$ 2,8 <sup>1,2*</sup>	19,4 $\pm$ 2,1 <sup>1,2*</sup>	21,1 $\pm$ 0,9 <sup>1,2*</sup>	20,6 $\pm$ 1,1 <sup>1,2*</sup>
Лимф., в 1 мкл	2429 $\pm$ 207	2109 $\pm$ 233 <sup>1*</sup>	1860 $\pm$ 224 <sup>1*</sup>	1786 $\pm$ 212 <sup>1,2*</sup>	1967 $\pm$ 112 <sup>1,4*</sup>	1921 $\pm$ 132 <sup>1,4*</sup>
CD3+, %	55,0 $\pm$ 2,4	57,0 $\pm$ 2,7	46,2 $\pm$ 2,8 <sup>1,2*</sup>	40,5 $\pm$ 2,7 <sup>1,2*</sup>	48,7 $\pm$ 2,4 <sup>1,2,4*</sup>	46,2 $\pm$ 2,1 <sup>1,2,4*</sup>
CD3+, в 1 мкл	1336 $\pm$ 161	1202 $\pm$ 142	855 $\pm$ 54 <sup>1,2*</sup>	714 $\pm$ 42 <sup>1,2*</sup>	742 $\pm$ 52 <sup>1,2,3*</sup>	721 $\pm$ 57 <sup>1,2,3*</sup>
CD4+, %	44,3 $\pm$ 2,0	62,6 $\pm$ 1,3 <sup>1*</sup>	21,2 $\pm$ 1,3 <sup>1,2*</sup>	22,5 $\pm$ 2,2 <sup>1,2*</sup>	28,4 $\pm$ 1,4 <sup>1,2,4*</sup>	26,3 $\pm$ 1,2 <sup>1,2,4*</sup>
CD4+, в 1 мкл	592 $\pm$ 54	752 $\pm$ 74 <sup>1*</sup>	391 $\pm$ 65 <sup>1,2*</sup>	393 $\pm$ 54 <sup>1,2*</sup>	477 $\pm$ 65 <sup>1,2*</sup>	454 $\pm$ 54 <sup>1,2*</sup>
CD22+, %	35,0 $\pm$ 2,6	18,0 $\pm$ 2,8 <sup>1*</sup>	28,2 $\pm$ 2,4 <sup>1,2*</sup>	28,5 $\pm$ 2,6 <sup>1,2*</sup>	29,2 $\pm$ 1,4 <sup>1,2*</sup>	28,1 $\pm$ 1,2 <sup>1,2*</sup>
CD22+, в 1 мкл	850 $\pm$ 87	381 $\pm$ 41 <sup>1*</sup>	539 $\pm$ 43 <sup>1,2*</sup>	504 $\pm$ 50 <sup>1,2*</sup>	631 $\pm$ 54 <sup>1,2,3,4*</sup>	613,3 $\pm$ 54,5 <sup>1,2,3,4*</sup>
IgA, г/л	3,6 $\pm$ 0,6	2,1 $\pm$ 0,8 <sup>1*</sup>	5,3 $\pm$ 0,6 <sup>1,2*</sup>	5,7 $\pm$ 1,0 <sup>1,2*</sup>	4,1 $\pm$ 0,8 <sup>2,3,4*</sup>	4,4 $\pm$ 0,7 <sup>2,3,4*</sup>
IgM, г/л	1,1 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,3 <sup>1*</sup>	2,6 $\pm$ 0,3 <sup>1,2*</sup>	2,4 $\pm$ 0,2 <sup>1,2*</sup>	1,3 $\pm$ 0,3 <sup>3,4*</sup>	1,5 $\pm$ 0,2 <sup>3,4*</sup>
IgG, г/л	13,2 $\pm$ 1,2	8,6 $\pm$ 0,7 <sup>1*</sup>	7,1 $\pm$ 0,6 <sup>1*</sup>	9,1 $\pm$ 0,4 <sup>1,3*</sup>	12,4 $\pm$ 0,6 <sup>2,3,4*</sup>	11,2 $\pm$ 0,7 <sup>2,3,4*</sup>

Значимые различия (p<0,05) между: 1\* – текущим столбцом и 1-м; 2\* – текущим столбцом и 2-м; 3\* – текущим столбцом и 3-м; 4\* – текущим столбцом и 4-м; 5\* – текущим столбцом и 5-м.

щим, антипролиферативным, антибактериальным, противовирусным, местноанестезирующим и регенерирующим действием (<http://medside.ru/genferon>, дата обращения 24.04.2018 г.). При ректальном применении препарата Генферон® биодоступность достигает более 80%. Это позволяет достичь как местного, так и выраженного иммуномодулирующего действия в масштабах всего организма. При вагинальном применении, благодаря большой концентрации препарата в очаге инфекции и его закреплению на клетках слизистых, проявляется местный противовирусный, антибактериальный и антипролиферативный эффект (<http://medside.ru/genferon>, дата обращения 24.04.2018 г.).

В группах у больных до и после терапии оценивали показатели иммунного статуса: содержание лейкоцитов определяли камерным методом, число лимфоцитов подсчитывали в мазке крови, субпопуляции лимфоцитов выявляли методом непрямой поверхностной иммунофлуоресценции. Для постановки этой реакции применяли готовый коммерческий раствор моноклональных антител. Концентрации иммуноглобулинов (Ig) A, M, G исследовали с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). При изучении общей коагуляционной активности крови, отдельных фаз коагуляции и фибринолиза использовали гемокоагулометр со стандартным набором реактивов. Гистологические исследования плацент выполняли в ГУЗ «Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро»

г. Читы. Анализ данных проводился с использованием статистического пакета STATISTICA 10. Различия сравниваемых показателей считали значимыми при p<0,05, нулевая гипотеза отвергается при p<0,05 [17].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемых группах (основной и получавшей иммуномодуляторы) исходные показатели иммунного статуса и гемостаза до лечения не имели статистически значимых различий. В иммунограммах рожильниц с осложненным течением пуэрперия эндометритами наблюдался лейкоцитоз, снижение абсолютного числа лимфоцитов и CD3+, CD4+- и CD22+-клеток, уменьшение концентрации IgG, что свидетельствует об изменении хелперной активности и недостаточной функции гуморального иммунитета (табл. 1). Как известно, в течение всего периода гестации, первых 5–6 дней пуэрперия и десяти дней после операции кесарева сечения у пациенток наблюдается системный и локальный иммунодефицит, что определяет повышенную чувствительность беременных и рожильниц к бактериальной инфекции [13, 18, 19]. Важную роль играет система гемостаза в патогенезе послеродовых заболеваний [13, 20]. При начальных симптомах эндометрита у здоровых рожильниц в послеоперационном периоде выявлено усиление внутрисосудистого свертывания крови, о чем свидетельствует сокра-

шение времени свертывания крови и рекальцификации плазмы, каолинового времени и активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), увеличение уровня фибриногена и концентрации продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФ), а также снижение активности антитромбина III (АТ-Ш). Одновременно у больных отмечено торможение тотального и Хагеман-зависимого фибринолиза. При утяжелении клинических симптомов у пациенток с послеродовыми эндометритами происходило усиление этих изменений, что проявлялось прогрессированием гиперкоагуляции, гиперфибриногемии, снижением уровня АТ-III и повышением концентрации ПДФ [9, 20].

У рожениц с послеоперационными эндометритами при использовании стандартной терапии наблюдалось клиническое улучшение с ликвидацией воспалительного процесса, но сохранялись изменения в показателях иммунного статуса и гемостаза. В связи с генерализацией инфекционного процесса у двух пациенток (8%) этой группы (n = 25) выполнено повторное входение в брюшную полость с удалением очага инфекции (гистерэктомия). У 3 рожениц обнаружено частичное расхождение швов на передней брюшной стенке. По заверше-

нию курса стандартной терапии количество лейкоцитов в крови обследованных пациенток уменьшилось, но не достигло показателей, характерных для здоровых рожениц, тогда как число Т- и В-лимфоцитов по-прежнему оставалось сниженным, а концентрации изучаемых иммуноглобулинов практически не изменились (табл. 1). В данной группе пациенток в показателях гемостаза наблюдалось лишь приближение к норме показателя времени свертывания крови. Другие тесты, характеризующие состояние системы гемостаза, не изменялись (табл. 2). На фоне стандартной терапии совместно с ИЛ-2 (Ронколейкин®) увеличилось абсолютное и относительное число лимфоцитов, возросло количество Т- и В-лимфоцитов, а также повысилась концентрация IgG (табл. 1). Одновременно у больных снижалось содержание фибриногена и ПДФ, уменьшалось число положительных реакций на этанол и приближались к нижней границе нормы концентрация АТ-III, показатель времени тотального эуглобулинового и Хагеман-зависимого фибринолиза (табл. 2).

В группе применения стандартной терапии улучшение самочувствия наблюдалось на 5–7-й день, нормализация температуры тела – на 3–7-й день, снижение боле-

**Таблица 2. Показатели гемостаза у больных с послеродовыми эндометритами при использовании ИЛ-2 и ИФН $\alpha$ -2 $\beta$  + таурин + бензокаин**

Изучаемые показатели	Здоровые небеременные (n = 50)	Здоровые роженицы (n = 100)	Больные эндометритом			
			До лечения (n = 25)	Стандартная терапия (n = 25)	СТ + ИФН $\alpha$ -2 $\beta$ + таурин + бензокаин (n = 20)	СТ + ИЛ-2 (n = 12)
	1	2	3	4	5	6
Время свертывания крови, с	442,2 ± 35,4	394,4 ± 44,7 <sup>12*</sup>	314,1 ± 34,6 <sup>12*</sup>	375,2 ± 42,4 <sup>13*</sup>	401,5 ± 31,8 <sup>12*3*4*</sup>	417,3 ± 33,3 <sup>12*3*4*</sup>
Время рекальцификации плазмы, с	178,4 ± 8,2	150,7 ± 7,9 <sup>1*</sup>	132,3 ± 8,5 <sup>12*</sup>	142,3 ± 11,2 <sup>1*</sup>	167,4 ± 6,7 <sup>2*3*4*</sup>	176,2 ± 8,1 <sup>2*3*4*</sup>
Каолиновое время, с	70,2 ± 6,7	51,4 ± 4,5 <sup>1*</sup>	52,4 ± 6,9 <sup>1*</sup>	62,3 ± 5,2	68,5 ± 6,7 <sup>2*3*4*</sup>	72,2 ± 6,2 <sup>2*3*4*</sup>
АЧТВ, с	56,5 ± 3,5	50,1 ± 3,7	41,2 ± 3,8 <sup>1*</sup>	46,9 ± 3,7 <sup>1*</sup>	47,2 ± 3,4 <sup>3*4*</sup>	52,3 ± 3,1 <sup>3*4*</sup>
МНО	1,02 ± 0,12	0,9 ± 0,15 <sup>1*</sup>	0,85 ± 0,17 <sup>1*</sup>	0,88 ± 0,19	0,89 ± 0,13	0,92 ± 0,2
Тромбиновое время, с	16,8 ± 1,5	13,4 ± 1,7	14,9 ± 1,1	15,4 ± 1,2	15,6 ± 1,3	15,8 ± 1,1
Антитромбин-III, %	100,0 ± 1,1	83,6 ± 6,4 <sup>1*</sup>	82,2 ± 5,2 <sup>1*</sup>	78,9 ± 5,5 <sup>1*</sup>	84,2 ± 5,6 <sup>1*</sup>	88,5 ± 6,4 <sup>1*</sup>
Фибриноген, г/л	2,8 ± 0,5	3,9 ± 0,4	5,4 ± 0,4 <sup>12*</sup>	5,0 ± 0,7 <sup>12*</sup>	4,6 ± 0,6 <sup>13*</sup>	4,1 ± 0,5 <sup>13*</sup>
ПДФ, мкг/мл	10,9 ± 2,6	16,1 ± 1,3 <sup>1*</sup>	37,9 ± 2,3 <sup>12*</sup>	29,3 ± 1,7 <sup>12*3*</sup>	25,7 ± 1,5 <sup>12*3*4*</sup>	23,2 ± 1,9 <sup>12*3*4*</sup>
Фибринолиз эуглобулиновый, мин.	317,3 ± 15,4	344,4 ± 17,5 <sup>1*</sup>	385,5 ± 10,4 <sup>12*</sup>	373,2 ± 12,6 <sup>12*</sup>	346,2 ± 12,7 <sup>12*3*4*</sup>	339,3 ± 11,2 <sup>12*3*4*</sup>
Хагеман-зависимый фибринолиз, мин.	11,1 ± 1,2	10,2 ± 1,4	25,1 ± 4,6 <sup>12*</sup>	24,4 ± 4,3 <sup>12*</sup>	22,1 ± 3,8 <sup>12*3*4*</sup>	16,3 ± 3,4 <sup>12*3*4*5*</sup>
Этаноловый тест (% положит. реакций)	-	6 <sup>1*</sup>	61 <sup>12*</sup>	52 <sup>12*3*</sup>	46 <sup>12*3*4*</sup>	24 <sup>12*3*4*5*</sup>

Значимые различия (p<0,05) между: 1\* – текущим столбцом и 1-м; 2\* – текущим столбцом и 2-м; 3\* – текущим столбцом и 3-м; 4\* – текущим столбцом и 4-м; 5\* – текущим столбцом и 5-м.

вых ощущений – на 3–4-й день, исчезновение признаков воспаления – на 10–12-е сутки. Заживление тканей у таких пациенток шло вторичным натяжением с образованием келоидного рубца (2 случая) (табл. 3). Причины формирования келоидного рубца зависят как от особенностей женского организма, так и содержания коллагена, также типа соединительной ткани, миграции клеток эндотелия, поддерживаемой интегринами VLA-3 и  $\alpha_6 \beta_4$ . Данный механизм существенен для репарации краев послеоперационной раны [21].

При использовании ИЛ-2 или ИФНа-2 $\beta$  + таурин + бензокаин значимо быстрее обнаруживали клинические симптомы выздоровления пациенток с послеоперационными эндометритами – на 3–4-е сутки улучшение самочувствия, а нормализация температуры тела наблюдалась на 2–3-е сутки от начала терапии. Уменьшение болевых ощущений при лечении ИЛ-2 или ИФНа-2 $\beta$  + таурин + бензокаин наблюдалось в первый-второй день. Признаки воспаления при введении ИЛ-2 исчезали на 8-е, а при использовании ИФНа-2 $\beta$  + таурин + бензокаин – на 9-е сутки. Наряду с этим, на фоне терапии препаратами ИЛ-2 или ИФНа-2 $\beta$  + таурин + бензокаин продолжительность времени заживления на передней брюшной стенке послеоперационного шва сокращалась, формировался нормальный послеоперационный рубец (табл. 3).

На фоне применения у пациенток ИЛ-2 или ИФНа-2 $\beta$  + таурин + бензокаин послеоперационная рана заживала первичным натяжением, без образования грубых келоидных рубцов. Полученные эффекты являются опосредованными, непрямыми и определены благоприятным воз-

действием примененных препаратов на показатели иммунитета, гемостаза и регенерацию тканей у родильниц с эндометритами после кесарева сечения [8, 9, 11].

Благоприятное течение заболевания на фоне результативной иммуномодулирующей терапии обусловило сокращение сроков госпитализации в 1,7–1,9 раза: средний койко-день при стандартной терапии составил  $25 \pm 4,2$  [ДИ 21–29] против  $13 \pm 0,9$  [ДИ 12–14,  $p < 0,05$ ] при применении ИЛ-2 и  $15 \pm 1,1$  [ДИ 14–16,  $p < 0,05$ ] при использовании ИФНа-2 $\beta$  + таурин + бензокаин (табл. 3).

**Благоприятное течение заболевания на фоне результативной иммуномодулирующей терапии обусловило сокращение сроков госпитализации в 1,7–1,9 раза: средний койко-день при стандартной терапии составил  $25 \pm 4,2$  [ДИ 21–29] против  $13 \pm 0,9$  [ДИ 12–14,  $p < 0,05$ ] при применении ИЛ-2 и  $15 \pm 1,1$  [ДИ 14–16,  $p < 0,05$ ] при использовании ИФНа-2 $\beta$  + таурин + бензокаин**

В терапии родильниц с эндометритами после кесарева сечения при выборе назначаемого иммуностропного препарата следует обращать внимание на особенности его применения, возможные побочные реакции и комплаентность пациенток. Так, ИЛ-2 вводится 1 раз в день двукратно, через сутки, а ИФНа-2 $\beta$  + таурин + бензокаин – сочетанным системным (ректальным, 2 раза в сутки, в течение 5 дней) и топическим (вагинальным, 1 раз в сутки, на ночь, в течение 5 дней) введением суппозито-

**Таблица 3. Клиническая результативность использования ИЛ-2 и ИФНа-2 $\beta$  + таурин + бензокаин (Генферон®) у пациенток с эндометритами после кесарева сечения**

Клинические критерии	Лечение		
	Стандартная терапия (СТ) (n = 25)	СТ + ИФНа-2 $\beta$ + таурин + бензокаин (n = 20)	СТ + ИЛ-2 (n = 12)
	1	2	3
Улучшение самочувствия, дни	5–7 день	3–4 *	2–3 *
Нормализация температуры тела, дни	3–7 день	3–4 *	2–3*
Прекращение озноба, дни	4–5 день	3 *	2 *
Ликвидация тахикардии, дни	3–4 день	2–3 *	1–2 *
Отсутствие боли	3–4 день	1–2 *	1–2 *
Исчезновение признаков воспаления, дни	10–12 день	9	8*
Применение антибиотиков	обязательно	ограничено	ограничено
Релапаротомия	8% (2)	отсутствие	отсутствие
Состояние рубца на передней брюшной стенке	гипертрофический, 12% (3)	нормотрофический	нормотрофический
Сроки пребывания в стационаре, дни	$25 \pm 4,2$ [ДИ 21–29]	$15 \pm 1,1$ [ДИ 14–16] *	$13 \pm 0,9$ [ДИ 12–14] *

\* – Значимые различия ( $p < 0,05$ ) со стандартной терапией.

риев. Следует особо отметить, что во всех случаях применения ИЛ-2 у пациенток с эндометритами после кесарева сечения отмечался кратковременный озноб с повышением температуры тела до 38–39 °С, купирующийся самостоятельно, чего не наблюдалось при использовании ИФН $\alpha$ -2 $\beta$  + таурин + бензокаин. Спустя сутки пациентки сообщали об улучшении самочувствия, что мы расценивали как одно из проявлений лечебного эффекта ИЛ-2. А эффективность применения ИФН $\alpha$ -2 $\beta$  + таурин + бензокаин регистрировали через 2–3 дня от начала терапии, что сопровождалось уменьшением болей в животе и количества патологических выделений (лохий) из половых путей, снятием общих и местных воспалительных явлений. Кроме того, отмечено неосложненное заживление послеоперационного шва на передней брюшной стенке, сокращение сроков лечения (табл. 3).

Таким образом, в настоящее время не подлежит сомнению существование в организме единой клеточно-гуморальной противoinфекционной защитной системы организма, включающей иммунитет и гемостаз. Согласно современным взглядам, нормализация клеточного и гуморального иммунитета сопровождается и восстановлением показателей свертывающей системы крови и фибринолиза [9, 13, 22], что находит подтверждение в представленных результатах исследования. Практически все изучаемые показатели активности системы гемостаза на фоне лечения ИЛ-2 или ИФН $\alpha$ -2 $\beta$  + таурин + бензока-

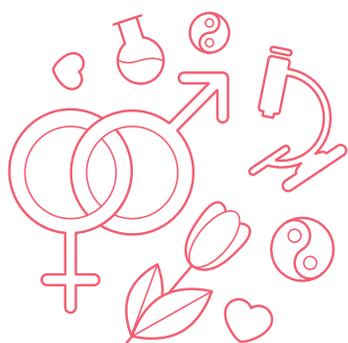
ин соответствовали показателям здоровых родильниц. Кроме того, применение данных иммуностропных препаратов у больных с эндометритами после кесарева сечения разрешает клинические симптомы заболевания, нивелирует признаки иммунодефицита, нормализует биологический механизм заживления послеоперационной раны на передней брюшной стенке.

## Выводы

1. Послеоперационные эндометриты у пациенток, реализовавшиеся в пуэрперии, сопровождаются снижением общего количества Т- и В-лимфоцитов, в том числе Т-хелперов (CD4+), уменьшением уровня иммуноглобулинов G и активацией внутрисосудистого свертывания крови.
2. Стандартная терапия родильниц с эндометритами не сопровождается устранением обнаруженных воспалительных изменений, тогда как применение препаратов иммунокорректирующего действия ИЛ-2 и ИФН $\alpha$ -2 $\beta$  + таурин + бензокаин сопровождается нормализацией показателей иммунитета, гемостаза и более благоприятным течением заболевания с сокращением сроков госпитализации.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*



# Генферон®

## Комплекс действий при урогенитальных инфекциях

- антимикробное
- противовоспалительное
- иммуномодулирующее
- обезболивающее\*
- репаративное

## оригинальная комбинация<sup>1</sup> для комплексной терапии урогенитальных инфекций

### 3 компонента<sup>2</sup>

- интерферон альфа-2b
- таурин
- бензокаин



Реклама

1. По данным grls.rosminzdrav.ru на 07.06.2018

2. Инструкция по медицинскому применению Генферон®

\* при интравагинальном применении

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

## ЛИТЕРАТУРА

- WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections. Guideline. World Health Organization, September 2015. 70 p. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternalperinatalhealth/peripartum-infections-guidelines/en/> (date of access 30.04.2018).
- Вересова А.А., Тютюник В.Л., Кан Н.Е., Балушкина А.А. Современные представления о развитии послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2013, 12(4): 30-37. / Veresova AA, Tyutyunik VL, Kan NE, Balushkin AA Modern ideas about the development of postpartum infectious and inflammatory complications. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 2013, 12(4): 30-37.
- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокрыницкая Т.Е., Гельфанд Б.Р., Куликов А.В., Проценко Д.Н. и др. Септические осложнения в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол) РООАГ и МЗ РФ, утв. МЗ РФ 6 февраля 2017 № 15-4/10/2-728. Москва, 2017: 59 с. / Adamyan LV, Artyumuk NV, Belokrinitskaya TE, Gelfand BR, Kulikov AV, Protsenko DN et al. Septic complications in obstetrics. Clinical recommendations (protocol) of the ROAG and the Ministry of Health of the Russian Federation, Ministry of Health of the Russian Federation on February 6, 2017 No. 15-4 / 10 / 2-728. Moscow, 2017: 59 p.
- Statement on maternal sepsis. World Health Organization, 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254608/1/WHO-RHR-17.02-eng.pdf> (date of access 07.05.2018).
- Snyder CC, Barton JR, Habli M, Sibai BM. Severe sepsis and septic shock in pregnancy: indications for delivery and maternal and perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 Mar, 26(5):503-6. DOI: 10.3109/14767058.2012.739221.
- Say L, Chou D, Gemmill A, Tuncalp O, Moller A-B, Daniels J. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*, 2014, 2(6): 323-33.
- Баринов С.В., Медяникова И.В., Порова Е.В. Принципы профилактики акушерских осложнений, ассоциированных с нарушениями в системе гемостаза. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2014, 2: 77-81. / Barinov SV, Medyanikova IV, Rogov EV Principles of prevention of obstetric complications associated with disturbances in the hemostatic system. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*, 2014, 2: 77-81.
- Кузник Б.И. Нетрадиционные представления о механизмах развития тромбгеморрагического синдрома и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. *Тромбоз, гемостаз и реология*, 2010, 1: 22-43. / Kuznik BI Unconventional conceptions of mechanisms of thrombohemorrhagic syndrome and intravascular clotting. *Tromboz, gemostaz i reologija*, 2010, 1: 22-43
- Белокрыницкая Т.Е., Витковский Ю.А. Состояние защитных систем и их коррекция при эндометризах после родов и кесарева сечения. Чита: Поиск, 1999. 114 с. / Belokrinitskaya TE, Vitkovskiy YA Status protective systems and their correction at endometritis after childbirth and caesarean section. Chita: Poisk, 1999. 114p.
- Хофмейер Д.Ю. Беременность и роды. Кокрановское руководство. М.: Логосфера, 2010. 440 с. / Hofmeyr DY. Pregnancy and childbirth. Cochrane leadership. Moscow: Logosfera, 2010. 440 p.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение. *Иммунология*, 2003, 4: 196-202. / Haitov RM, Pinegin BV. Immunomodulators: mechanism of action and clinical application. *Immunologija*, 2003, 4: 196-202.
- Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Регуляторная роль иммунной системы в организме // *Российский физиологический журнал*, 2010, 8: 787-805. / Haitov RM, Alekseev LP. The regulatory role of the immune system in the body. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal*, 2010, 8: 787-805.
- Тромбгеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей. Под ред. А.Д. Макасария. М.: МИА, 2011. 1056 с. / Makatsaria AD (ed.) Thrombohemorrhagic complications in obstetric practice: a guide for physicians. Moscow: MIA, 2011. 1056 p.
- Гостев В.В., Калиногорская О.С., Круглов А.И., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность коагулазоотрицательных стафилококков, выделенных в стационарах Санкт-Петербурга и Москвы. *Антибиотики и химиотерапия*, 2015, 60: 23-28. / Gostev VV, Kalinogorskaya OS, Kruglov AN, Sidorenko SV. Antibiotic resistance coagulase-negative staphylococci, selected in hospitals of St. Petersburg and Moscow. *Antibiotiki i himioterapija*, 2015, 60: 23-28.
- Коробков Н.А. Антибиотикорезистентность грамположительной микрофлоры, выделенной из метроаспирата у рожениц с послеродовым эндометритом. *Уральский медицинский журнал*, 2015, 3: 73-78. / Korobkov NA. Antibiotic resistance of gram-positive microflora isolated from metroaspirate in parturient women with postpartum endometritis. *Ural'skij medicinskij zhurnal*, 2015, 3: 73-78.
- Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clinical MicrobiolReviews*, 2014, 27(4): 870-926.
- Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. М.: Практическая медицина, 2016. 480 с. / Lang TA, Sesik M. How to describe statistics in medicine. M.: Prakticheskaja medicina. 2011. 480 p.
- Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Мешалкина И.В. Послеродовая инфекция. М.: Пресс-меню, 2012. 479 с. / Ordzhonikidze NV, Yemelyanov AI Meshalkina IV. Postpartum infection. Moscow: Press-menu, 2012. 479 p.
- Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В., Матвеева Н.К., Мешалкина И.В. Профилактика и комплексное лечение осложнений у рожениц с инфекционным риском. *Лечение и профилактика*, 2013, 2(6): 99-104. / Ordzhonikidze NV, Vanka LV, Matveeva NK, Meshalkina IV. Prevention and comprehensive treatment of complications in parturient women with infectious risk. *Lechenie i profilaktika*, 2013, 2(6): 99-104.
- Зубаиров Д.М. Современные доказательства концепции непрерывного свертывания крови в организме. *Тромбоз, гемостаз и реология*, 2010, 1: 17-21. / Zubairov DM Modern evidence of the concept of continuous blood clotting in the body. *Tromboz, gemostaz i reologija*, 2010, 1: 17-21.
- Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. М.: БИНОМ, 2008. 240 с. / Belotskii SM, Avtalion RR. Inflammation. Mobilization of cells and clinical effects. Moscow: BINOM, 2008. 240 p.
- Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в проблемах репродукции человека. *Акушерство и гинекология*, 2013, 2: 4-9. / Momot AP, Taranenko IA, Tsyvkina LP The evolution of concepts about the thrombophilia and its role in the issues of human reproduction. *Akusherstvo i ginekologija*, 2013, 2: 4-9.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Белокрыницкая Татьяна Евгеньевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой; Читинская государственная медицинская академия

**Анохова Людмила Ильинична** – к.м.н., ассистент, Читинская государственная медицинская академия

**Патюк Андрей Владимирович** – д.м.н., профессор, Забайкальский государственный университет

## АНАЛИЗ КРОВИ СМОЖЕТ ПРЕДСКАЗАТЬ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

Новый лабораторный тест с точностью 75–80% способен предсказать преждевременные роды. Кроме этого, технология, созданная в Стэнфордском университете, может быть использована для определения гестационного возраста плода и предполагаемой даты родов. По словам разработчиков, анализ крови дешевле УЗИ, но не уступает ему в точности.

На текущем этапе развития медицины практически нет надежных средств, способных точно определить, закончится ли беременность преждевременными родами. Новый лабораторный тест определяет активность генов матери, плаценты и плода путем оценки уровня внеклеточных нуклеиновых кислот (РНК) в образце крови беременной женщины.

В небольшом исследовании, прошедшем при участии 38 женщин с повышенным риском преждевременных родов (у 15 из них произошли преждевременные роды, а у 23 – роды в срок), были определены 7 внеклеточных нуклеиновых кислот, которые в дальнейшем позволят точно предсказывать время родов за 2 месяца до предполагаемой даты родов. Авторы отмечают значимость своей разработки для повышения качества ведения беременности и выживаемости новорожденных. В настоящее время планируется проведения масштабных контролируемых исследований.



# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВО-РЕЦИДИВНОЙ ТЕРАПИИ ДИЕНОГЕСТОМ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

**Цель исследования.** Провести анализ репродуктивных исходов и рецидивов эндометриоза у женщин после оперативного лечения колоректального эндометриоза в зависимости от проводимой гормональной терапии. **Материалы и методы.** В статью включены данные о репродуктивных исходах и рецидивах эндометриоза у женщин, проходивших оперативное лечение по поводу колоректального эндометриоза в хирургическом отделении НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова с 2014 по 2016 г. В качестве противорецидивной терапии первой группе женщин был назначен диеногест (ДНГ) в дозировке 2 мг/сут, во вторую группу были включены женщины, которым с целью контрацепции на период реабилитации или до планирования беременности был назначен комбинированный оральный контрацептив, содержащий ДНГ 2 мг + этинилэстрадиол (ЭЭ) 0,03 мг. Группу сравнения составили женщины, не получавшие гормональные препараты в послеоперационном периоде. Также описаны данные о побочных эффектах и переносимости препарата. **Результаты.** За период наблюдения от 12 до 48 месяцев в данное исследование была отобрана 51 пациентка, из них в первую группу было включено 14 пациенток, во вторую группу – 18 пациенток, группу сравнения составили 19 пациенток. Не было выявлено различий в общей частоте наступления беременности в зависимости от выбора тактики послеоперационного ведения. При этом наибольшее число беременностей (92,3%) наступило в течение первого года после операции, что позволяет предположить влияние длительности проводимой гормональной терапии на вероятность наступления беременности. Наименьшее число рецидивов заболевания было зарегистрировано в группе длительной монотерапии ДНГ. В группе монотерапии ДНГ было отмечено большее число побочных эффектов, которые в большинстве случаев не доставляли существенного дискомфорта пациенткам. **Заключение.** Длительный прием ДНГ в дозировке 2 мг/сут после оперативного лечения колоректального эндометриоза является эффективным средством профилактики рецидивов с хорошей переносимостью. Однако у некоторых женщин, планирующих беременность, рациональным может оказаться отказ от гормонотерапии в пользу более раннего планирования беременности.

**Ключевые слова:** колоректальный эндометриоз, оперативное лечение, репродуктивные исходы, противорецидивная терапия.

E. V. LISOVSKAYA, V. D. CHUPRYNIN

Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology

ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF ANTI-RELAPSE THERAPY WITH DIENOGEST AFTER SURGERY TREATMENT OF WOMEN WITH COLORECTAL ENDOMETRIOSIS

**Purpose of research.** To analyze reproductive outcomes and relapses of endometriosis in women after surgical treatment of colorectal endometriosis depending on hormonal therapy. **Materials and methods.** The article includes data on reproductive outcomes and recurrence of endometriosis in women undergoing surgical treatment for colorectal endometriosis in the surgical department of Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology from 2014 to 2016. As an anti-relapse therapy, the first group of women received dienogest (DNG) at a dose of 2 mg/day, the second group included women who received a combined oral contraceptive containing DNG 2 mg + ethinyl estradiol (EE) 0.03 mg for the period of rehabilitation or prior to planning of pregnancy. The comparison group consisted of women who did not receive hormonal drugs in the postoperative period. Data on side effects and tolerability of the drug are also described. **Results.** During the follow up period from 12 to 48 months, 51 patients were selected for this study, 14 patients were included in the first group, 18 patients were in the second group, 19 patients were in the comparison group. There were no differences in the overall rate of pregnancy depending on the choice of tactics of postoperative management. The highest number of pregnancies (92.3%) occurred during the first year after surgery, which suggests the effect of the duration of hormone therapy on the probability of pregnancy. The lowest number of relapses was registered in the group of long-term monotherapy of DNG. In the group of DNG monotherapy a greater number of side effects were noted, which in most cases did not cause significant discomfort to patients. **Conclusion.** Long-term administration of DNG at a dose of 2 mg/day after surgical treatment of colorectal endometriosis is an effective means of preventing relapses with good tolerability. However, in some women planning a pregnancy, it may be rational to abandon hormone therapy in favor of earlier pregnancy planning.

**Keywords:** colorectal endometriosis, surgical treatment, reproductive outcomes, anti-relapse therapy.

## ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно определение эндометриоза как процесса, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной

эндометрию [1]. Эндометриоз проявляется выраженным болевым синдромом, образованием спаек, бесплодием, повышенной кровопотерей при менструации, а также нарушением функции органов малого таза, что приводит к существенному снижению качества жизни, развитию невроза, потере трудоспособности вплоть до инвалиди-

зации. Тяжесть симптоматики не всегда соответствует стадии заболевания. Существует множество классификаций эндометриоза, все они основаны на топографическом расположении эндометриоидных инфильтратов и глубины инвазии опухолевого процесса и имеют те или иные недостатки, что обуславливает необходимость выбора классификации исходя из клинической ситуации. Общепринято разделение эндометриоза на поверхностные и глубокие инфильтративные формы. Глубокие инфильтративные формы эндометриоза (ГИЭ), при которых глубина инвазии патологического очага равна 5 и более миллиметрам, составляют 20% среди всех форм эндометриоза [2]. Среди них эндометриоз кишечника встречается в 5–12% случаев и в 90% случаев очаг поражения локализуется в прямой и сигмовидной кишке [3]. Данная форма заболевания проявляется выраженным болевым синдромом, бесплодием, ассоциированы со значительным снижением качества жизни и развитием тяжелых осложнений, связанных со стенозом просвета пораженного органа при отсутствии рационального лечения, требует комплексного и мультидисциплинарного подхода. При тяжелых формах эндометриоза доказана эффективность хирургического удаления очагов, предпочтительно лапароскопическим доступом с последующим проведением противорецидивной терапии [4].

В качестве противорецидивной терапии наиболее часто применяют агонисты гонадотропин рилизинг-гормона (аГнРГ) с возможным применением addback-терапии и прогестины, среди которых наиболее эффективным считается диеногест (ДНГ). Механизм действия ДНГ сложен и многогранен. Имеются данные о том, что ДНГ ингибирует экспрессию ферментов ароматазы и циклооксигеназы-2, снижает продукцию простагландинов, нарушает неопластический ангиогенез и активирует апоптоз, что приводит к атрофии очагов эндометриоза.

В литературе имеется значительное количество данных, подтверждающих эффективность применения препаратов ДНГ при эндометриозе как в качестве основного лечения, так и в рамках противорецидивной терапии [5–7]. Сообщается о побочных эффектах препарата, самым частым из которых является маточное кровотечение, однако объем выделений незначителен и чаще всего имеет временный характер [8].

Кроме того, недавно выполненное исследование продемонстрировало возможность применения 2 мг ДНГ вагинальным доступом, обуславливающим меньшее число побочных эффектов препарата без снижения его эффективности [9], что открывает перспективы для расширения показаний к применению данного препарата. Однако количество данных, демонстрирующих влияние противорецидивной терапии на репродуктивные исходы, ограничено.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное исследование были включены ретроспективные данные о репродуктивных исходах и подтвержденных рецидивах эндометриоза у женщин репродуктив-

ного возраста с сохраненной функцией яичников, прошедших оперативное лечение по поводу колоректального эндометриоза в хирургическом отделении НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова с 2014 по 2016 г. Пациентки были разделены на три группы: первую группу составили женщины, которым в качестве противорецидивной терапии был назначен ДНГ в дозировке 2 мг/сут. Во вторую группу были включены женщины, получавшие с целью контрацепции на период реабилитации или до планирования беременности комбинированный оральные контрацептив, содержащий ДНГ 2 мг + этинилэстрадиол (ЭЭ) 0,03 мг. Группу сравнения составили женщины, не получавшие гормональные препараты в послеоперационном периоде. Информация о отдаленных исходах лечения колоректального эндометриоза была получена по средствам телефонного опроса и анкетирования. Также в основных группах пациенток анализировались данные о побочных эффектах и переносимости препарата. Статистический анализ данных осуществляли при помощи программы IBM SPSS Statistic 23.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование была включена 51 пациентка, из них в первую группу было включено 14 пациенток, получавших противорецидивную терапию ДНГ 2 мг, во вторую группу – 18 пациенток, получавших в качестве контрацепции ДНГ 2 мг + ЭЭ 0,03 мг, группу сравнения составили 19 пациенток, не получавших гормональные препараты в послеоперационном периоде. Средний возраст пациенток, включенных в данное исследование, составил 34,3 года, при этом при проведении однофакторного дисперсионного анализа ANOVA статистически значимых различий в возрасте пациенток между группами выявлено не было ( $p = 0,852$ ). Медиана длительности наблюдения составила 36 месяцев, отличалась лишь в группе женщин, принимающих ДНГ 2 мг, в которой

***В литературе имеется значительное количество данных, подтверждающих эффективность применения препаратов ДНГ при эндометриозе как в качестве основного лечения, так и в рамках противорецидивной терапии***

составила 24 месяца. При анализе структуры оперативных вмешательств, включавших шейвинг, дисковидную резекцию и сегментарную резекцию толстой кишки, при помощи Хи-квадрата Пирсона не было выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами ( $p = 0,611$ ). В группе сравнения 16 (84,2%) женщин планировали беременность, в то время как в первой и второй группе репродуктивные планы имели 9 (64,3%) и 10 (55,6%) женщин соответственно, что, возможно, объясняло решение лечащего врача или самой пациентки об отказе от противорецидивной гормонотерапии в группе сравнения в пользу раннего планирова-

ния беременности. Длительность приема гормональных препаратов различалась в основных группах: так, в группе мототерапии ДНГ 2 мг медиана длительности приема составила 9 месяцев, а в группе 2 (прием ДНГ 2 мг + ЭЭ 0,03 мг) – 6 месяцев (максимальная длительность приема терапии в двух группах превысила 36 месяцев), однако коэффициент значимости, вычисленный при помощи Хи-квадрата Пирсона, не достигал порогового значения ( $p = 0,057$ ), что не позволяет интерпретировать данные различия как статистически значимые. При анализе числа беременностей, завершившихся родами, не было выявлено статистически значимых различий между группами ( $p = 0,868$ ). Общее число завершенных на момент исследования беременностей составило 13 (34,2%), из них 7 (58,3%) наступили самопроизвольно, 5 (41,67%) – при помощи вспомогательных репродуктивных технологий. Одна (1,96%) женщина из I группы сообщила о нормально протекающей беременности, не завершившейся на момент исследования. Наибольшее число самопроизвольных беременностей было отмечено в группе сравнения и составило 5, что соответствует 71,43% от всех самопроизвольно наступивших беременностей.

При анализе побочных эффектов применения препаратов в первой группе 7 (50,0%) пациенток сообщили о возникновении побочных эффектов при приеме ДНГ 2 мг, однако лишь 2 (14,3%) пациентки были вынуждены из-за этого прекратить прием препарата. Во II группе о побочных эффектах приема ДНГ 2 мг + ЭЭ 0,03 мг сообщили 4 (22,2%) пациентки, и, так же как и в I группе, лишь 2 (11,1%) пациентки завершили прием до окончания назначенного курса. Несмотря на практически двукратное превышение побочных эффектов в I группе пациенток по сравнению с пациентками II группы, статистически значимых различий между частотой побочных эффектов между исследуемыми группами, оцениваемых при помощи точного критерия Фишера, выявлено не было ( $p = 0,142$ ). Наиболее вероятно, это обусловлено малой выборкой исследования. Наиболее частыми побочными эффектами в I группе были кровяные выделения из половых путей, о которых сообщили 4 (28,6%) женщины первой группы, что составило 57,1% всех случаев возникновения побочных эффектов препарата, о которых сообщали пациентки. В одном случае наличие обильных кровянистых выделений из половых путей на фоне приема препарата послужило поводом к отмене проводимой терапии. Остальные женщины сообщали о скудных непостоянных кровянистых выделениях из половых путей, не приносящих существенного дискомфорта. Во втором случае поводом для отмены терапии послужил выраженный астенический синдром. Также пациентки первой группы сообщали о таких побочных эффектах, как набор массы тела, нестабильность эмоционального фона, слабость, боли в груди, однако не считали их существенными. Наиболее частым побочным эффектом применения ДНГ 2 мг + ЭЭ 0,03 мг в данном исследовании была тошнота, о которой сообщили 2 (11,1%) женщины, при этом в одном случае выраженная тошнота явилась поводом к прекращению приема пре-

парата. Во втором случае поводом для отмены терапии ДНГ 2 мг + ЭЭ 0,03 мг послужила неконтролируемая гипергликемия на фоне сахарного диабета II типа.

При анализе частоты рецидивов было отмечено абсолютное отсутствие повторных операций по поводу эндометриоза у пациенток I группы, в то время как у пациенток II группы и группы сравнения трем пациенткам в каждой группе было проведено повторное оперативное вмешательство по поводу эндометриоза. В 3 наблюдениях (21,43%) женщины I группы сообщили о рецидиве симптоматики или рецидиве эндометриоза по данным УЗИ. Во второй группе и группе сравнения 2 женщины сообщили о рецидиве симптоматики и наличии эндометриодных кист по данным УЗИ, что составило 11,11 и 10,53% соответственно и не потребовало повторного оперативного вмешательства.

При анализе зависимости количества беременностей от длительности терапии было выявлено, что среднее время терапии у женщин с наступившей беременностью составило  $5,0 \pm 0,63$  (95% ДИ 3,37–6,63) месяца, в то время как женщины, у которых беременность так и не наступила, принимали гормональную терапию более длительно –  $8,1 \pm 1,6$  (95% ДИ 4,58–11,58) месяца (табл).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование продемонстрировало отсутствие влияния противорецидивной терапии на репродуктивные исходы у женщин после оперативного лечения колоректального эндометриоза. Интересным фактом является то, что наибольшее число самопроизвольных беременностей было получено в группе сравнения.

При этом наибольшее число беременностей (92,3%) наступило в течение первого года после операции, что позволяет предположить большее влияние длительности проводимой терапии на вероятность наступления беременности. Учитывая отсутствие статистической значимости в различии числа рецидивов в группе сравнения и II группе, у женщин, планирующих беременность, рациональным может оказаться отказ от приема гормональных контрацептивов или назначение короткого курса до 6 месяцев.

Наименьшее число рецидивов заболевания было зарегистрировано в группе длительной монотерапии ДНГ, что позволяет сделать вывод о рациональности назначения данного препарата в качестве длительной терапии женщинам, у которых имеется высокая вероятность рецидива заболевания и отсутствуют репродуктивные планы. Несмотря на наибольшее число побочных эффектов при монотерапии ДНГ 2 мг, в большинстве случаев женщины сообщали о несущественных побочных эффектах, не снижающих качество жизни.

Учитывая малый объем выборки в данном исследовании, необходимы дальнейшие исследования для проверки приведенных данных.

У женщин после оперативного лечения по поводу колоректального эндометриоза, планирующих беременность, рациональным может оказаться отказ от гормо-

**Таблица. Результаты исследования**

	I группа (ДНГ 2 мг)	II группа (ДНГ 2 мг + ЭЭ 0,03 мг)	III группа (группа сравнения)	p	Все пациентки
Число пациенток в группе (N)	14	18	19		51
Средний возраст пациенток в исследуемых группах (лет)	35,0	33,6	34,5	0,852	34,3
Структура операций				0,611	
– шейвинг	4 (28,57%)	3 (16,67%)	5 (26,32%)		12 (23,53%)
– дисковидная резекция	2 (14,29%)	4 (22,22%)	1 (5,26%)		7 (13,73%)
– сегментарная резекция	8 (57,14%)	11 (61,11%)	13 (68,42%)		32 (62,75%)
Планировали беременность	9 (64,29%)	10 (55,56%)	16 (84,21%)		35 (69,31%)
Длительность гормональной терапии (Ме (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ))	9,0 (6,0–24,0)	6,0 (3,0–6,0)	-	0,057	6,0 (4,5–15,0)
Медиана длительности наблюдения, мес.	24	36	36		36
Число беременностей	3 (33,3%)	3 (30,0%)	6 (37,5%)	0,868	12 (34,29%)
– самопроизвольные	1	1	5		7 (58,3%)
– при помощи ВРТ	2	2	1		5 (41,67%)
Женщины с неудачами ВРТ	3 (33,3%)	3 (30,0%)	4 (25,0%)		10 (28,6%)
Побочные эффекты	7 (50%)	4 (22,2%)	-	0,142	-
Отмена из-за побочных эффектов	2 (14,3%)	2 (11,1%)	-		-
Рецидивы:	3 (21,43%)	5 (27,78%)	5 (26,32%)		13 (25,49%)
– повторные оперативные лечения	0	3 (16,67%)	3 (15,79%)		6 (11,76%)
– рецидив симптоматики, рецидив по данным визуальных методов исследования	3 (21,43%)	2 (11,11%)	2 (10,53%)		7 (13,73)

нальной контрацепции в послеоперационном периоде или назначение курсового приема ДНГ в дозировке 2 мг/сут на период в течение 6 месяцев. Назначение монотерапии ДНГ в дозировке 2 мг/сут в качестве длительной терапии рационально для женщин, у которых имеется высокая вероятность рецидива заболевания и отсутствуют репродуктивные планы. Несмотря на относительно

высокую частоту побочных эффектов при монотерапии ДНГ 2 мг, в большинстве случаев женщины сообщали о несущественных побочных эффектах, не снижающих качество жизни.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. Под ред. Л.В. Адамьян (проект), 2013.
2. Chapron C, Dubuisson JB, Fritel X, et al. Operative management of deep endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 1999, 6(1): 31-7.
3. Mabrouk M, Spagnolo E, Raimondo D, Derrico A, Caprara G, Malvi D, Catena F, Ferrini G, Paradisi R, and Seracchioli R. Segmental bowel resection for colorectal endometriosis: Is there a correlation between histological pattern and clinical outcomes? *Hum Reprod*, 2012, 27(5): 1314–1319.
4. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 3.
5. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril*, 2017, 107: 533–6.
6. Koshiba A, Mori T, Okimura H et al. Dienogest therapy during the early stages of recurrence of endometrioma might be an alternative therapeutic option to avoid repeat surgeries. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018.
7. Lee JH, Song JY, Yi KW et al. Effectiveness of Dienogest for Treatment of Recurrent Endometriosis: Multicenter Data. *Reprod Sci*, 2018.
8. Chandra A, Rho AM, Jeong K et al. Clinical experience of long-term use of dienogest after surgery for ovarian endometrioma. *Obstet Gynecol Sci*, 2018, 61(1): 111-117.
9. Andreas D. Ebert Daily Vaginal Application of Dienogest (Visanne) for 3 Months in Symptomatic Deeply Infiltrating Rectovaginal Endometriosis: A Possible New Treatment Approach? *Case Rep Obstet Gynecol*, 2018.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Лисовская Екатерина Валерьевна** – врач акушер-гинеколог, аспирант хирургического отделения ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

**Чупрынин Владимир Дмитриевич** – к.м.н., зав. хирургическим отделением, руководитель хирургического отдела ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

С.В. ПАВЛОВИЧ<sup>1,2</sup>, Н.М. НАЗАРОВА<sup>1</sup><sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

# ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС У ЖЕНЩИН

## ВНЕ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Ежегодно генитальным герпесом (ГГ) заболевает около 500 тыс. человек. В России заболеваемость ГГ в 2015 г. составила 13,5 случая на 100 тыс. населения. Согласно данным ВОЗ (2015), вирусом простого герпеса инфицированы 67% населения. В многочисленных исследованиях на общей популяции показано, что женщины инфицируются чаще, чем мужчины, при одинаковом количестве половых партнеров в течение жизни, и самая высокая заболеваемость ГГ регистрируется в возрастной группе 20–29 лет, а второй пик заболеваемости приходится на возраст 35–40 лет [1–3].

**Ключевые слова:** генитальный герпес, предгравидарная подготовка, беременность, активированная глицирризиновая кислота.

S.V. PAVLOVICH<sup>1,2</sup>, N.M. NAZAROVA<sup>1</sup><sup>1</sup> Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

### GENITAL HERPES IN WOMEN DURING AND OUTSIDE OF PREGNANCY

Annually, about 500 thousand people get new genital herpes (GH) infections. The incidence of GH in Russia was 13.5 cases per 100 thousand people in 2015. According to the WHO (2015), 67% of population is infected with herpes simplex virus. The numerous studies in general population showed that women were infected more often than men with the same number of sexual partners during life, and the highest incidence of GH was recorded in the age group between 20 and 29 years, and the second peak incidence was recorded at the age of 35–40 years [1–3].

**Keywords:** genital herpes, pre-conceptional preparation, pregnancy, active glycyrrhizic acid.

**В**озбудителем генитального герпеса (ГГ) является вирус простого герпеса (ВПГ), облигатный внутриклеточный паразит, принадлежащий к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *L-Herpesviridae*, виду ВПГ. Данный вирус обладает пантропизмом (дерматонейротропный), т. е. способностью присоединяться к клеткам кожи, слизистых оболочек, центральной и периферической нервной системы, печени, эндотелию сосудов, клеткам крови: Т-лимфоцитам, тромбоцитам, эритроцитам [4].

При изучении большого количества штаммов вируса были выделены 2 основные антигенные группы этих возбудителей: ВПГ 1 типа и ВПГ 2 типа, которые незначительно различаются по вирулентности и патогенности. ВПГ 1 типа преимущественно инфицирует слизистую оболочку полости рта, и его распространение при заболевании полового тракта происходит преимущественно генитально-оральным путем, тогда как ВПГ 2 типа обладает большей тропностью к слизистой оболочке гениталий.

В основе патогенеза ГГ лежит универсальный для всех герпесвирусов механизм развития латентной инфекции в чувствительных ганглиях вегетативной нервной системы. На пути трансформации от внешнего везикулярного элемента к нервным клеткам регионарного ганглия герпесвирусы трансформируются в безоболочечные частицы. Под воздействием триггерных факторов (стрессовые ситуации, иммунодефицитные состояния и др.) происходит реактивация вируса и манифестация заболевания.

По клиническим проявлениям различают герпетическую инфекцию половых органов и мочеполового тракта (герпетический вагинит, цервицит, уретрит, цистит) и гер-

петическую инфекцию перианальных кожных покровов и прямой кишки [5].

В зависимости от частоты обострений выделяют 3 степени тяжести ГГ: тяжелое течение – ремиссия от нескольких дней до 6 нед. (в год 6 или более рецидивов), средней тяжести – от 2 до 3 мес. (до 4 рецидивов в год), легкое течение – ремиссия не менее 4 мес. У 20% больных наблюдаются 6 и более рецидивов ГГ в год. По данным Л.А. Марченко и соавт., типичные формы ГГ встречаются в 20% случаев, атипичные формы – в 60%, бессимптомные – в 20% [6].

Клинические проявления атипичных форм ГГ могут быть в виде гиперемии и отека кожных покровов и/или слизистых оболочек в области поражения при отсутствии патологических высыпаний, рецидивирующих трещин слизистой оболочки вульвы, самостоятельная эпителизация которых возможна через 4–5 дней; единичных или множественных везикул с геморрагическим содержанием (геморрагическая форма), очагом поражения в виде зудящего пятна или папулы при отсутствии везикулезных элементов (абортивная форма), кратковременных поверхностных трещин на слизистой оболочке наружных половых органов, сопровождающихся незначительным зудом. Эти обстоятельства необходимо учитывать при планировании беременности в связи с определенной вероятностью развития во время беременности осложнений ВПГ-инфекции.

Клинические проявления в случае первичного эпизода ГГ наиболее выражены, инкубационный период продолжается от 10 дней до 2–3 нед. Местным проявлениям могут предшествовать симптомы интоксикации: повыше-

ние температуры тела, недомогание, мышечные, суставные, головные боли. Часто отмечается регионарный лимфаденит.

Местные проявления при типичной форме характеризуются появлением отечной эритемы различной степени интенсивности. На фоне эритемы быстро появляются сгруппированные везикулы диаметром до 3–4 мм с серозным содержимым, число таких элементов варьирует от единичных до нескольких десятков. Через несколько дней содержимое пузырьков мутнеет, они вскрываются и образуют эрозии, которые эпителизируются без образования рубцов. Высыпания чаще локализуются на половых губах, слизистой влагалища, шейки матки, преддверия влагалища, на коже промежности. Длительность высыпаний в среднем составляет 10–14 дней, но без лечения может удлиниться до 1 мес. Период вирусывыделения продолжается от 11 до 30 дней после заживления всех элементов [6, 7].

Развитие первичного ГГ во время беременности характеризуется высоким риском инфицирования плода, составляющим от 40% до 75% случаев. Первичный эпизод ГГ у беременных женщин может явиться причиной выкидыша в I–II триместрах, внутриутробной гибели плода, спровоцировать преждевременные роды, формирование пороков развития плода (микроцефалия, гидроцефалия).

При рецидивирующей форме ГГ выраженность клинических проявлений, как правило, меньше, чем при первичном эпизоде, симптомы интоксикации отсутствуют или неярко выражены. Высыпания продолжаются в среднем от 3 до 9 дней. Около половины больных за 2 дня до появления высыпаний отмечают продромальные симптомы в виде покалывания, жжения, зуда, чувства дискомфорта, возможно формирование боли по ходу седалищных нервов или тазовая невралгия. К факторам риска рецидивирования ГГ относятся: стресс, переутомление, менструация, половой акт, иммуносупрессивные заболевания [6].

При атипичной форме ГГ специфические проявления инфекции скрыты симптомами сопутствующих заболеваний. Так, клиническими критериями диагностики атипичной формы являются: стойкие выделения из половых путей (85%), упорная вульводиния (78%), тазовый ганглионеврит (29%) [5]. Атипичная форма ГГ вызывает наибольшее число ошибок в постановке диагноза, поэтому проведение лабораторной диагностики герпеса во всех сомнительных клинических случаях обязательно.

Обследование при ГГ и подозрении на него включает в себя:

- осмотр наружных половых органов и гинекологический осмотр;
- пальпацию паховых лимфоузлов;
- вульвоскопию, вагиноскопию, кольпоскопию, перинеоскопию, аноскопию (при помощи кольпоскопа);
- обследование на ИППП, в т. ч. ВПГ-1, ВПГ-2 (с использованием метода ПЦР);
- анализ крови на выявление герпес-специфических антител (IgM, IgG);
- обследование на вирус папилломы человека.

При атипичных формах заболевания, а также с целью дифференциальной диагностики рекомендуется исследование содержимого везикул, смывов с тканей и органов, мазков-отпечатков, соскобов, биологических жидкостей и секретов организма молекулярно-биологическими методами. Обнаружение ДНК ВПГ методом ПЦР в реальном времени – предпочтительный метод диагностики. Забор материала для выявления ВПГ необходимо производить из цервикального канала и/или очагов герпетического поражения. Положительный результат анализа свидетельствует о наличии ГГ. В случае отрицательного результата у больных с подозрением на ГГ забор материала на ПЦР-диагностику ВПГ следует производить 3 раза с интервалом в 1 мес. Частота выделения вируса у женщин может зависеть от фазы менструального цикла. Более чем у 70% пациенток, страдающих ГГ, обследование на ВПГ в начале менструального цикла позволяет правильно поставить диагноз.

В соответствии с многочисленными рекомендациями (в т. ч. CDC, 2015) в качестве лекарственных препаратов для лечения ГГ должны использоваться пероральные аналоги нуклеозидов (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) в виде эпизодической или супрессивной терапии [8]. Ациклические нуклеозиды (аналоги нуклеозидов) специфически встраиваются в вирусные ДНК, обрывают процесс репликации вирусов и препятствуют образованию новых вирусов. Длительность, интенсивность и требуемый объем лечения больных ГГ определяются клинической формой, стадией и тяжестью течения процесса. Возможность проведения противовирусной терапии должна рассматриваться во всех случаях постановки диагноза генитальной герпесвирусной инфекции – наряду с системной терапией целесообразно использование местного лечения [7–11].

Одним из современных противовирусных средств для местного применения, в т. ч. в качестве профилактики рецидивов заболевания, является Спрей Эпиген Интим. В состав препарата входит активированная глицирризиновая кислота – вещество, получаемое путем экстракции из растительного сырья (корня солодки), которая оказывает комплексное противовирусное, иммуностимулирующее, противовоспалительное, противозудное и регенерирующее действие.

Механизм действия активированной глицирризиновой кислоты связан с ее способностью индуцировать синтез собственных (эндогенных) интерферонов. При применении Спрея Эпиген Интим отмечаются уменьшение уровня иммуноглобулина G и повышение уровня иммуноглобулинов M и A. Прямое противовирусное действие активированной глицирризиновой кислоты обусловлено нарушением репликации вирусов на ранних стадиях, а также выходом вириона из капсида, что препятствует проникновению вируса в клетки и останавливает распространение инфекции.

Спрей Эпиген Интим стимулирует клеточные и гуморальные факторы иммунитета, оказывает выраженное противовоспалительное действие. Активный компонент препарата замедляет высвобождение кининов и синтез провоспалительных цитокинов в очаге воспаления, спо-

способствует быстрому восстановлению слизистой оболочки. Системная абсорбция активированной глицирризиновой кислоты незначительна. После местного применения в плазме крови активный компонент определяется в следовых количествах. Согласно проведенным исследованиям, применение активированной глицирризиновой кислоты возможно в период беременности, в т. ч. в качестве предгравидарной подготовки у пациенток с вирусными инфекциями (ГГ, папилломавирусная инфекция) [12].

Планирование беременности возможно при отсутствии рецидивов ГГ в период предгравидарной подготовки, нормоценозе влагалища, отсутствии вирусной ДНК ВПГ-1 и ВПГ-2 в половом тракте по данным ПЦР, достаточном титре типоспецифических противогерпетических антител и отсутствии рецидивов ГГ у полового партнера.

Многочисленные наблюдения показывают, что применение ацикловира во время беременности не вызывает развития пороков и дефектов плода, при этом препарат накапливается в амниотической жидкости. Лечение показано только при первичном эпизоде заболевания в последние 4 нед. беременности: ацикловир рекомендуется в дозе 400 мг 2 р/сут на протяжении 5–10 дней. Такая тактика снижает риск возникновения рецидива заболевания [10, 11, 13, 14].

Со срока 36–37 нед. беременности до родоразрешения проводится лечение по подозрению: ацикловир 400 мг 2 р/сут [8, 9]. В качестве профилактики неонатального герпеса рекомендуется планировать кесарево сечение беременным, у которых первичный эпизод ГГ возник после 34-й нед. беременности, т. к. в этом случае существует значительный риск вирусывыделения и инфицирования плода во время родов [8].

Применение этиологически обоснованной системной противовирусной терапии на фоне патогенетически обоснованной терапии активированной глицирризиновой кислотой (Спрей Эпиген Интим) в предгравидарном периоде при рецидивирующем ГГ позволило повысить клинко-микробиологическую и иммунологическую эффективность терапии [15]. В группе пациенток, получавших дополнительно к системной терапии ацикловиром активированную глицирризиновую кислоту (Спрей Эпиген Интим 0,1%) 5 р/сут в течение 14 дней в предгравидарном периоде и дополнительно 2–3 р/сут по 5 дней ежемесячно с 22 нед. беременности без дополнительной системной терапии, отмечалось существенное снижение частоты обострения ГГ во время беременности. В исследовании было отмечено, что в ряде случаев симптоматика заболевания во время беременности купировалась после дополнительной монотерапии Спреем Эпиген Интим при применении 2 р/сут в течение 10 дней [15].

В исследовании, проведенном Н.В. Башмаковой и соавт., при рецидивирующей герпетической инфекции во время беременности использовали внутривенное введение человеческого иммуноглобулина по 25 мл (три введения на курс лечения) и местную терапию активированной глицирризиновой кислотой (Спрей Эпиген Интим) в течение 10 дней в области высыпаний. Курс лечения проводили дважды во II и III триместрах беременности. При

Пока другие лечат,  
мы им помогаем\*

Эпиген  
Интим



**СПРЕЙ для наружного и местного применения 0,1%**

**Действующее вещество – глицирризиновая кислота активированная**

**Форма выпуска:** флаконы 60 мл и 15 мл



К действующему веществу **высококочувствительны** даже **мутантные штаммы вирусов**, резистентные к ацикловиру

**Разрешен к применению во время беременности и лактации**



Укомплектован **специальной вагинальной насадкой** для равномерного орошения влагалища и шейки матки

Реклама

**СПРЕЙ Эпиген Интим – местный иммуностимулирующий препарат с тройным противовирусным действием**

Произведено по заказу «Хемигруп Франс С.А.», Франция для ООО «Инвар», Россия

\* В составе комплексной терапии

[www.epigen.ru](http://www.epigen.ru)

[www.invar.ru](http://www.invar.ru)

бессимптомном носителестве ВПГ применяли активированную глицирризиновую кислоту вагинально 2 р/сут в течение 10 дней, в последующем курс лечения повторяли за 3–4 нед. до родов во избежание рецидивов инфекции. Авторами отмечено, что при обследовании беременных после лечения выявлены снижение случаев вирусывыделения из образцов соскоба из цервикального канала и осадка мочи, а также отсутствие нарастания титров специфических IgM и G. Дифференцированная тактика позволила снизить количество рецидивов и случаев кесарева сечения в связи с ГГ. Авторами также отмечено, что при бессимптомном вирусоносительстве и отсутствии у беременной клинических (морфологических) проявлений ВПГ-инфекции Спрей Эпиген Интим можно применять как самостоятельное местное лечение [16].

Аналогичные данные получены Е.П. Шевцовой и соавт. при применении Спрея Эпиген Интим у беременных с рецидивирующим ГГ. Авторами отмечены улучшение клинической картины заболевания, снижение количества осложнений в родах и существенное уменьшение коли-

чества патологических состояний и малых аномалий у новорожденных [17].

Таким образом, ГГ занимает одно из ведущих мест в структуре ИППП, что связано с пожизненной персистенцией вируса в организме инфицированных, полиморфизмом клинических проявлений герпетической инфекции, высоким процентом формирования рецидивирующих форм течения заболевания. Планирование беременности возможно при отсутствии рецидивов ГГ в период предгравидарной подготовки. Возможность проведения противовирусной терапии должна рассматриваться во всех случаях постановки диагноза генитальной герпесвирусной инфекции. При этом в целом ряде исследований показано повышение эффективности системной терапии на фоне местного лечения заболевания с использованием препарата активированной глицирризиновой кислоты – Спрея Эпиген Интим.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Документ ВОЗ. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними 2006–2015 гг. М., 2007. /WHO document. The Global Strategy for the Prevention and Control of Sexually Transmitted Infections 2006–2015 M., 2007.
2. ВОЗ. Информационный бюллетень. 2013, 110. /WHO. Fact sheet. 2013, 110
3. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи (статистические материалы). М., 2016, с. 99. www.mednet.ru. /Resources and activities of medical dermatological organizations. Incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and skin diseases (statistical materials). M., 2016, p. 99. www.mednet.ru.
4. Modi S, Van L, Gewirtzman A et al. Single-day treatment for orolabial and genital herpes: a brief review of pathogenesis and pharmacology. *Ther Clin Ris Man*, 2008, 4(2): 409–417.
5. Bartlett BL, Tyring SK, Fife K et al. Famciclovir treatment options for patients with frequent outbreaks of recurrent genital herpes: The RELIEF trial. *J Clin Virol*, 2008, 43: 190–195.
6. Марченко Л.А., Лушкова И.П., Шуршалина А.В. Лечение больных с рецидивирующим генитальным герпесом. *Вопр. гин. акуш. и перинатологии*, 2004, 6: 90–93. /Marchenko LA, Lushkova IP, Shurshalina AV. Treatment of patients with recurrent genital herpes. *Vopr. Gyn. Acush. I Perinatologii*, 2004, 6: 90–93.
7. Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Arch Int Med*, 2008, 168(11): 1137–1144.
8. CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep*, 2015, 64(3): 27–32.
9. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология. 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. С. 655–664. /Federal clinical guidelines. Dermatovenereology. 2015. Skin diseases. Sexually transmitted infections. 5<sup>th</sup> Ed., revised and enlarged. M.: Delovoi Express, 2016. p. 655–664.
10. Пател Р., Алдерсон С., Геретти А. и др. Европейское руководство по ведению больных генитальным герпесом (2010 г.). *Эффективная фармакотерапия (акушерство и гинекология)*. 2012, 2: 4–15. /Patel R, Alderson S, Geretti A, et al. European guidelines for the management of patients with genital herpes (2010). *Effektivnaya Farmakoterapiya (Akusherstvo i Ginekologiya)*. 2012, 2: 4–15.
11. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клини. рекомендации. М., 2012: 20–24. /Management of patients with sexually transmitted infections and urogenital infections. *Klin.Rekomendatsii*. M., 2012: 20–24.
12. Шуршалина А.В., Кречетова Л.В., Зиганшина М.М., Сухих Г.Т. Локальное действие эпиген интим спрея (глицирризиновая кислота) при вирусных инфекциях половых органов. *Акушерство и гинекология*, 2009, 3: 1–4. /Shurshalina AV, Krechetova LV, Ziganshina MM, Sukhikh GT. Local effect of epigen intim spray (glycyrrhizic acid) in viral infections of genital organs. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2009, 3: 1–4.
13. Кузьмин В.Н. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и терапию генитального герпеса у женщин. *Лечащий врач*, 2009, 3: 42–47. /Kuzmin VN. Modern view on the clinical course, diagnosis and therapy of genital herpes in women. *Lechashchii Vrach*, 2009, 3: 42–47.
14. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Cent Dis Control Prev*, 2010, 20–25.
15. Булгакова В.П. Оценка эффективности применения эпигена в комплексной предгравидарной подготовке женщин, больных рецидивирующим генитальным герпесом. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2010, 3: 46–55. /Bulgakova VP. Evaluation of the effectiveness of the use of epigen in the complex pre-conceptional training of women with recurrent genital herpes. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*, 2010, 3: 46–55.
16. Башмакова Н.В., Моторнук Ю.И., Зильбер Н.А. Проблемы диагностики и терапии генитального герпеса при беременности (предварительное сообщение). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2007, 5: 71–74. /Bashmakova NV, Motoruk Yul, Zilber NA. Problems of diagnosis and therapy of genital herpes during pregnancy (preliminary report). *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2007, 5: 71–74.
17. Шевцова Е.П., Красильникова М.О., Жебрун Е.В., Мызгин А.В. Опыт применения препарата Эпиген интим спрея в акушерской практике. *Ремедиум-Приволжье*, 2005. /Shevtsova EP, Krasilnikova MO, Zhebrun EV, Mysgin AV. Experience in using Epigen intim spray in obstetric practice. *Remedium-Privolzhye*, 2005

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Назарова Нисо Мирзоевна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник, научно-поликлиническое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

**Павлович Станислав Владиславович** – к.м.н., доцент, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Н.Е. КАН, З.В. ХАЧАТРЯН, В.Л. ТЮТЮННИК, Н.А. ЛОМОВА, А.Е. ДОННИКОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ

# ПРИМЕНЕНИЕ ФОЛАТОВ

## В ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

**Цель исследования:** обоснование применения фолатов в профилактике задержки роста плода на основании определения полиморфизма генов MTHFR. **Материал и методы:** В исследование были включены 200 пациенток (случай-контроль). В I (основную) группу включены 100 пациенток с задержкой роста плода (ЗРП), во II (контрольную) группу включены 100 условно здоровых пациенток. Подробно изучены особенности анамнеза, исходной клинической характеристики, течения беременности, родов и послеродового периода у пациенток с плацентарной недостаточностью, проанализированы особенности течения раннего неонатального периода. На II этапе был изучен полиморфизм генов MMP2, MMP3, MMP9, MTHFR и определена их зависимость с развитием ЗРП. Статистическая обработка полученных результатов была проведена на персональном компьютере при помощи программного пакета «SPSS Statistics 17.0 for Windows». **Результаты:** К клиническим факторам риска развития ЗРП относятся: хронический пиелонефрит, миопия средней степени, варикозное расширение вен, угроза прерывания беременности, ретрохориальная гематома (по данным УЗИ) в I триместре гестации, анемия. Наряду с клиническими, факторами риска ЗРП выступает носительство полиморфизма гена MTGFR (677 C>T), что обосновывает его определение у пациенток группы риска. **Заключение:** Полученные данные позволяют использовать определение полиморфизма MTHFR в качестве предиктора плацентарных нарушений в период беременности и своевременно на этапе прегравидарной подготовки начать прием препаратов фолиевой кислоты. Витаминно-минеральный комплекс фембион 1 зарекомендовал себя как эффективное средство, которое подходит женщинам в период подготовки к беременности и в I триместре гестации, способствуя снижению риска формирования пороков развития плода и эндотелиальной дисфункции, обусловленной нарушением метаболизма фолиевой кислоты.

**Ключевые слова:** задержка развития плода, полиморфизм MTHFR, фолиевая кислота, предиктор.

N.E. KAN, Z.V. KHACHATRYAN, V.L. TYUTYUNNIK, N.A. LOMOVA, A.E. DONNIKOV

Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

### THE USE OF FOLATES FOR THE PREVENTION OF FETAL GROWTH RESTRICTION DURING PREGNANCY

**Purpose of the study:** Rational for the use of folates for the prevention of fetal growth restriction on the basis of the identification of a MTHFR polymorphism. **Material and methods:** 200 patients (case-control) were enrolled in the study. The (main) group I included 100 patients with fetal growth restriction (FGR), the (control) group II included 100 conditionally healthy patients. The features of the anamnesis, the initial clinical characteristics, the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period in patients with placental insufficiency were studied in detail, and the features of the early neonatal period were analysed comprehensively. At the second stage, the polymorphism of the MMP2, MMP3, MMP9, and MTHFR genes was studied and their dependence with the development of the FGR was established. Statistical processing of the results was carried out on a personal computer using the SPSS Statistics 17.0 for Windows software package. **Results:** The clinical risk factors for the development of FGR include: chronic pyelonephritis, medium degree myopia, varicose veins, threat of abortion, ultrasound-detected subchorionic hemorrhage in the I trimester of gestation, anemia. Along with clinical risk factors for ZRP, the carriage of MTGFR (677 C>T) polymorphism is also considered, which justifies its identification in patients at risk. **Conclusion:** The data obtained make it possible to use the identification of MTHFR polymorphism as a predictor of placental abnormalities during pregnancy and to start taking folic acid supplements at the preconception stage in good time. Femibion 1 vitamin-mineral complex has proved to be an effective product that is suitable for women in the period of preparation for pregnancy and in the first trimester of gestation, reducing the risk of fetal malformations and endothelial dysfunction caused by a violation of folic acid metabolism.

**Keywords:** fetal growth restriction, MTHFR polymorphism, folic acid, predictor.

## ВВЕДЕНИЕ

Задержка развития плода (ЗРП) является одной из актуальных проблем современного акушерства в связи с неблагоприятными исходами для плода и новорожденного, высоким риском ранней неонатальной заболеваемости, инвалидизации и смертности.

Отсутствие эффективных методов лечения ЗРП обосновывает разработку различных подходов к профилактике данной проблемы. С этой целью на сегодняшний день применяются различные препараты, направленные на улучшение реологических свойств крови, такие как дезагреганты, антикоагулянты, вазодилататоры, антигипоксанты, а также комплексное использование микронутриентов [1, 2].

Фолиевая кислота – один из самых изученных микронутриентов, имеющий прямое отношение к профилактике ЗРП, плацентарных нарушений, врожденных пороков развития. Витамин В9 необходим для предотвращения анемии у беременных и дефектов развития плода, в том числе развития дефектов нервной трубки (ДНТ) через свое влияние на рост и дифференциацию клеток [3, 4].

Влияя на метилирование ДНК, фолиевая кислота играет важную роль в процессах деления клеток, что особенно важно для тканей, клетки которых активно делятся и дифференцируются (кровь, эпителий). Адекватное поступление в организм фолиевой кислотой и фолатов обеспечивает физиологическое деление и нормальный рост клеток. При недостатке фолатов замедляется рост клеток, возникает анемия и замедляется заживление ран [4, 5].

Роль препаратов фолиевой кислоты в снижении риска ДНТ плода была многократно доказана в многочисленных клинических исследованиях [5]. Как у женщин, так и мужчин препараты фолиевой кислоты способствуют преодолению гипергомоцистеинемии. Гипергомоцистеинемия является одним из наиболее важных факторов сердечно-сосудистого риска [6]. Как известно, основным физиологическим эффектом Т-варианта полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) 677C>T является снижение уровней эндогенных фолатов и повышения уровней гомоцистеина. Фермент MTHFR играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты и синтеза ДНК, обеспечивая превращение аминокислоты гомоцистеин в метионин. Снижение уровня активности фермента MTHFR приводит к накоплению гомоцистеина в плазме и отложению гомоцистеина на эндотелии сосудов [7].

Клиническими проявлениями мутации (MTHFR) являются:

- Гипергомоцистеинемия – одна из причин эндотелиальной дисфункции беременных, проявляющаяся поздним токсикозом и другими осложнениями – отслойкой плаценты, задержкой роста плода.
- Формирование врожденных пороков развития нервной системы.
- Прямое токсическое действие гомоцистеина на плод.
- Высокий риск незаращения нервной трубки плода при TT-генотипе.
- При сочетании с мутацией фактора V риск венозных тромбозов увеличивается в десятки раз.

Особый интерес представляет своевременное выявление женщин группы повышенного риска акушерских осложнений, обусловленное генетической предрасположенностью к нарушению метаболизма фолиевой кислоты с последующей коррекцией дефицита фолатов.

**Целью** исследования явилось обоснование применения фолатов в профилактике задержки роста плода на основании определения полиморфизма гена MTHFR.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 200 пациенток (случай-контроль), в две группы по 100 беременных: в I (основную) группу включены пациентки с ЗРП, во II (контрольную) группу включены 100 условно здоровых пациенток без ЗРП.

Критериями включения являлись:

- возраст от 18 до 45 лет,
- срок беременности 37–40 недель.

Критерии исключения:

- острые инфекционные заболевания,
- острые или обострение хронических воспалительных заболеваний во время беременности,
- тяжелая экстрагенитальная патология.

Подробно изучены особенности анамнеза, исходной клинической характеристики, течения беременности, родов и послеродового периода у пациенток с плацентарной недостаточностью, проанализированы особенности течения раннего неонатального периода.

На II этапе были изучены полиморфизм генов MMP2, MMP3, MMP9, MTHFR и определена их зависи-

мость с развитием плацентарной недостаточности. Выделение ДНК проводили по методу Higuchi с некоторыми модификациями. Определение замен одиночных нуклеотидов проводили модифицированным методом «примыкающих проб», используя оригинальные олигонуклеотиды, полимеразную цепную реакцию, определение температуры плавления олигонуклеотидных проб проводили с помощью детектирующего амплификатора ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Все полученные результаты наблюдения и обследования вносились в специально разработанную тематическую карту и в электронные таблицы MS Excel. Статистическая обработка полученных результатов была проведена на персональном компьютере при помощи программного пакета «SPSS Statistics 17.0 for Windows».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного обследования 200 беременных были получены данные об особенностях анамнеза, состоянии здоровья, течении беременности, родов и послеродового периода.

На основании анализа клинической характеристики обследованных беременных была установлена более высокая частота хронического пиелонефрита, миопии и варикозного расширения вен в основной группе.

Течение настоящей беременности в I триместре у пациенток I группы чаще осложнялось ранним токсикозом – 27% (OR = 135; CI = 18,2–1002), ретрохориальной гематомой – 6% (OR = 5,5; CI = 1,12–27,3), угрозой прерывания – 39% и анемией – 9% (OR = 3,73; CI = 1,06–13,1) по сравнению со II группой.

В течение II триместра у пациенток основной группы также чаще отмечалась угроза прерывания – 29% (OR = 4,8; CI = 2,57–8,98), ИЦН в 7% случаев, в связи с чем проводилась хирургическая коррекция.

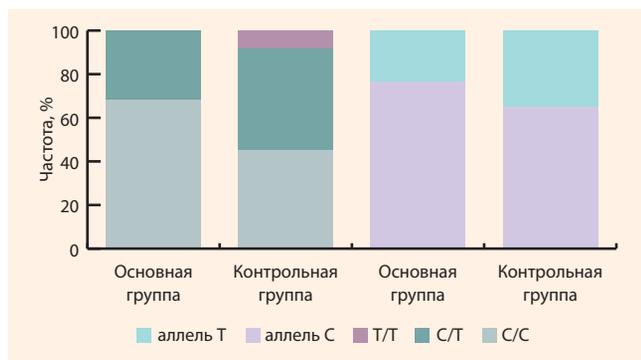
Течение III триместра беременности у пациенток основной группы осложнялось угрозой преждевременных родов – 25% (OR = 3,25; CI = 1,65–6,41), гипоксией плода – 21% (OR = 5,16; CI = 2,43–10,9).

Дети от матерей основной группы имели более низкую оценку при рождении по шкале Апгар, однако данные результаты не имели статистической значимости. В дальнейшем в течение раннего неонатального периода у детей от матерей основной группы чаще отмечались: асфиксия легкой степени – 18% (OR = 2,64; CI = 1,32–5,28) в отличие от детей группы контроля – 5%, эритема – 4% (OR = 6,38; CI = 1,26–32,1) и кровоизлияния в кожу лица – 9% (OR = 3,26; CI = 1,18–9,01).

У всех пациенток были изучены полиморфизмы генов MMP2, MMP3, MMP9, MTHFR.

При изучении генотипа MTHFR (677 C>T) в группе пациенток с ЗРП частота встречаемости генотипа C/C была достоверно выше ( $p < 0,05$ ). Также стоит отметить, что в данной группе генотип A/A не встречался, что повлияло на высокую частоту встречаемости аллеля C. Распределение генотипа MTHFR представлено на рисунке.

## Рисунок. Распределение генотипа MTHFR



На основании полученных результатов можно сделать вывод о наличии генетической предрасположенности к ЗРП, обусловленной полиморфизмом генов MTHFR.

По-видимому, полиморфизм данного гена предрасполагает к развитию плацентарных нарушений вследствие недостатка фолиевой кислоты, а следовательно, может быть рекомендовано назначение данного витамина в профилактических целях женщинам, входящим в группу риска.

Данный результат чрезвычайно важен с практической точки зрения, так как позволяет определить группу риска по развитию плацентарной недостаточности и ЗРП на основании проведения молекулярно-генетического исследования с последующей своевременной коррекцией алиментарного дефицита фолатов у данной когорты пациенток.

На сегодняшний день одним из самых эффективных витаминно-минеральных комплексов, которые могут быть назначены при планировании беременности, считается препарат фембион 1.

В состав препарата фембион 1 входит биологически активная форма фолатов метафолин, которая легко усваивается организмом. Метафолин более доступен для организма, чем фолиевая кислота, поэтому незаменим для того,

чтобы обеспечить в организме беременной женщины необходимый уровень фолатов. Метафолин эффективен даже в тех случаях, когда организм женщины по каким-либо причинам не способен полностью преобразовать и усвоить фолиевую кислоту. Препарат выпускается в виде покрытых оболочкой таблеток или капсул в количестве 30 штук, рассчитанных на полноценное его использование на протяжении месяца. Длительность приема препарата должен определять врач. Как правило, препарат назначается во время планирования беременности (примерно за три месяца до планируемого зачатия) и его прием продолжается до окончания I триместра гестации. Дозировка назначается в соответствии с инструкцией или врачом (в соответствии с индивидуальными особенностями организма). Самостоятельно изменять дозировку и/или график приема категорически запрещается, поскольку это может стать причиной гипервитаминоза. Противопоказанием для приема препарата фембион 1 считается только индивидуальная непереносимость (невосприимчивость) любого из его компонентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные позволяют использовать определение полиморфизма MTHFR в качестве предиктора плацентарных нарушений в период беременности и своевременно на этапе прегравидарной подготовки начать прием препаратов фолиевой кислоты.

Адекватная поддержка организма эссенциальными микронутриентами есть необходимое условие для формирования, созревания и защиты здорового плода. Прегравидарная подготовка пары к успешному зачатию включает обязательную коррекцию повсеместно распространенных микронутриентных дефицитов.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Доброхотова Ю.Э., Джобавя Э.М., Степанян А.В. Рациональная витаминотерапия в группах риска по развитию акушерских осложнений. *Гинекология*, 2011, 1: 50–53. / Dobrokhotova YuE, Jobava EM, Stepanyan AV. Rational vitamin therapy in risk groups for obstetric complications. *Gynekeologiya*, 2011, 1: 50–53.
2. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012, 11: CD004905.
3. Showell MG, Brown J, Clarke J et al. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013, 8: CD007807.
4. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. М.: МЕД пресс-информ, 2013. 224 с. / Sidelnikova VM. Preparation and management of pregnancy in women with habitual miscarriage. M.: MED Press-Inform, 2013. 224 p.
5. Smith AD, Kim YI, Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr*, 2008, 87(3): 517–533.
6. Wang CH, Huang YF. Hyperhomocysteinemia and erectile dysfunction: an update. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2011, 17(11): 1019–1022.
7. Lombardo F, Tsamatropoulos P, Piroli E, Culasso F, Jannini EA, Dondero F, Lenzi A, Gandini L. Treatment of erectile dysfunction due to C677T mutation of the MTHFR gene with vitamin B6 and folic acid in patients non responders to PDE5i. *J Sex Med*, 2010, 7(1 Pt 1): 216–23 Epub 2009 Au.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Кан Наталья Енкиновна** – д.м.н., заведующая акушерским отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

**Хачатрян Зарине Варужановна** – аспирант ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

**Тютюнник Виктор Леонидович** – д.м.н., заведующий 1-ым акушерским физиологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

**Ломова Наталья Анатольевна** – к.м.н., научный сотрудник акушерского отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

**Донников Андрей Евгеньевич** – к.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических методов. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ, А.А. АГАДЖАНОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ

# ДИДРОГЕСТЕРОН В ЛЕЧЕНИИ УГРОЖАЮЩЕГО И ПРИВЫЧНОГО ВЫКИДЫША

В статье приведены результаты исследований, посвященные эффективности лечения гестагенами угрожающего и привычного выкидыша. Обобщены данные метаанализов, касающихся сравнительной оценки использования различных гестагенов во время беременности. Изложены рекомендации зарубежных обществ, занимающихся лечением репродуктивных нарушений и ведением ранних сроков беременности у женщин с угрожающим и привычным выкидышем.

**Ключевые слова:** привычный выкидыш, угрожающий выкидыш, невынашивание беременности, гестагены, дидрогестерон, прогестерон, беременность.

N.K. TETRUASHVILI, A.A. AGADZHANOVA

Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology V.I. of the Ministry of Health of Russia  
DYDROGESTERONE IN THE TREATMENT OF THE THREATENED AND HABITUAL MISCARRIAGE

The article presents the findings of the studies evaluating the efficacy of gestagens in the treatment of the threatened and habitual miscarriage. It summarizes a number of meta-analysis related to the comparative evaluation of the use of various gestagens during pregnancy. The foreign societies' guidelines for the treatment of reproductive disorders and the management of early pregnancy in women with the threatened and habitual miscarriage are outlined.

**Keywords:** habitual miscarriage, threatened miscarriage, miscarriage, gestagens, dydrogesterone, progesterone, pregnancy.

Привычный выкидыш – дискуссионная проблема современного акушерства. Несмотря на продолжающиеся исследования, в данной области до сих пор остается нерешенным вопрос об эффективности и целесообразности использования медикаментозной терапии для пролонгирования беременности. Так, ведущими международными обществами акушеров-гинекологов Великобритании и США не регламентируется использование медикаментов у женщин с двумя потерями беременности [1, 2]. Однако намечающаяся тенденция планирования беременности в старшем репродуктивном возрасте, возрастающий процент бесплодия выкидышей с увеличением числа неудач побуждают исследователей к поиску новых подходов в ведении беременности у женщин с неоднократными потерями беременностей.

Исследования последних лет показали, что у женщин с привычным выкидышем после третьего эпизода потери беременности в течение последующих двух лет достоверно повышен риск возникновения вторичного бесплодия [3].

Для предотвращения дальнейших нарушений репродуктивной функции, большинство специалистов, занимающихся проблемой привычного выкидыша, рекомендуют начинать обследование и терапию уже после двух последовательных потерь беременности [3].

В 2017 году Европейское общество по репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) опубликовало однозначные рекомендации, согласно которым дидрогестерон (Дюфастон) – единственный гестаген, который имеет доказательную базу и может быть назначен для сохране-

ния беременности с самых ранних сроков женщинам с привычным выкидышем [4]. Столь безапелляционное заявление было обосновано специалистами ESHRE целой серией исследований, согласно результатам которых дидрогестерон в 2,1 раза повышает шанс сохранить беременность при угрожающем выкидыше и в 2,4 раза снижает риск выкидыша по сравнению с плацебо, в то время как вагинальный биоидентичный прогестерон достоверного эффекта не оказывает [5–7]. Рекомендации ESHRE уже послужили основанием для пересмотра прогестеронотерапии в национальных клинических рекомендациях в ряде европейских стран (Германия, Австрия, Швейцария) [8].

Обращаясь к истории исследования воздействия гестагенов на беременность, можно отметить, что первые метаанализы носили противоречивый характер. Так, еще в 1989 году S. Daya, проанализировав результаты 3 различных исследований и обобщив данные за 20 лет при помощи метаанализа, пришел к выводу о статистически достоверной эффективности лечения прогестероном женщин с привычным выкидышем [9]. Проведенный позже анализ использования прогестерона для предотвращения выкидышей на ранних сроках не выявил достоверно значимых различий с/без назначения терапии гестагенами (данные Кокрановской библиотеки) [10]. При этом анализировались все случаи угрожающего выкидыша без учета возраста, паритета, наличия или отсутствия привычного выкидыша, всего обобщены данные 14 исследований на примере 1988 женщин. С точки зрения других исследователей, такие результаты получены в результате анализа

пациентов и со спорадическими, и с привычными выкидышами без учета причинных факторов, в таком аспекте назначение прогестерона не может быть эффективным [11]. Когда те же авторы Кокрановского обзора выделили подгруппу пациенток с привычным выкидышем (данные трех исследований), то было убедительно показано снижение частоты выкидышей при лечении прогестероном по сравнению с плацебо [10].

***В 2017 году Европейское общество по репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) опубликовало однозначные рекомендации, согласно которым дидрогестерон (Дюфастон) – единственный гестаген, который имеет доказательную базу и может быть назначен для сохранения беременности с самых ранних сроков женщинам с привычным выкидышем. Рекомендации ESHRE уже послужили основанием для пересмотра прогестероно-терапии в национальных клинических рекомендациях в ряде европейских стран (Германия, Австрия, Швейцария)***

Понимание роли гормональных нарушений в патогенезе привычного выкидыша претерпело много изменений за последние десятилетия. Если ранее основными показаниями к гормональной терапии прогестероном были состояния, сопровождающиеся недостаточностью лютеиновой фазы, когда речь шла о восполнении гормонального дефицита [12, 13], то позднее множество публикаций свидетельствует о иммуномодулирующем воздействии прогестерона и его производных. Проведенные исследования показали, что прогестерон как непосредственно, так и опосредованно через систему регуляторных протеинов, наиболее изученным из которых является прогестерон индуцированный блокирующий фактор (PIBF), изменяет соотношения между Th1- и Th2-клетками, спектр продуцируемых цитокинов, подавляет киллерные реакции отторжения в эндометрии и децидуальной ткани, улучшает распознавание фетальных антигенов через систему HLA-G [14, 15].

Еще в 2005 году в своей обзорной статье С. J. Gruber обобщил различные экспериментальные и клинические данные о воздействии производного прогестерона (дидрогестерона) на регуляцию иммунных клеточных соотношений при привычных ранних потерях беременности [16]. Среди механизмов, подтвержденных в клеточных культурах и у экспериментальных животных, описаны снижение продукции Т-клетками провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), повышение уровней интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-6, а также индукции синтеза антиотцовских антител. Иммуномодулирующее воздействие дидрогестерона, наряду с уже известными эффектами (снижение синтеза простагландинов, релаксация матки, улучшение кровотока), позднее дает осно-

вание для исследований в области его применения у женщин с привычными ранними выкидышами [17]. Так, K. Walch с соавт. в 2005 году была проведена работа по изучению эффективности назначения дидрогестерона в дозе 20 мг у женщин с привычным выкидышем неясного генеза после овуляции, до наступления беременности и в первом триместре [18]. Исследовались уровни провоспалительных и регуляторных цитокинов в крови и PIBF в моче. Была показана эффективность терапии у пациенток с привычным выкидышем по сравнению с контрольной группой без использования гестагенов, а также воздействие терапии на цитокиновый профиль с преобладанием протективных регуляторных цитокинов после лечения [19]. Однако серьезные детальные исследования были проведены в течение последних 7 лет, когда внимание ученых и клиницистов было обращено на проблему привычного выкидыша как на одно из проявлений нарушений фертильности. Стало понятным, что данная проблема находится на стыке предупреждения бесплодия и акушерских осложнений второго-третьего триместров.

В этой связи дидрогестерон широко применяется для прегравидарной подготовки и лечения бесплодия, обусловленного недостаточностью лютеиновой фазы при различных заболеваниях [20, 21]. В дозе 10–20 мг во второй фазе менструального цикла дидрогестерон способствует подготовке эндометрия к наступлению беременности, вызывая его полноценную секреторную трансформацию [22, 23]. Кроме этого, назначение дидрогестерона с 5-го по 25-й день цикла в дозе 20–30 мг позволяет уменьшить интенсивность симптомов эндометриоза, не подавляя овуляцию, повышая шансы пациентки забеременеть [24]. При наступлении беременности для поддержки лютеиновой фазы и предотвращения невынашивания прием препарата следует продолжать до 20-й недели беременности по 20 мг в день с последующим постепенным снижением дозы.

***Дидрогестерон широко применяется для прегравидарной подготовки и лечения бесплодия, обусловленного недостаточностью лютеиновой фазы. При наступлении беременности для поддержки лютеиновой фазы и предотвращения невынашивания прием препарата следует продолжать до 20-й недели беременности по 20 мг в день с последующим постепенным снижением дозы***

Возможно, описанные эффекты связаны именно с воздействием дидрогестерона на цитокиновый профиль, который является схожим у пациенток с привычным выкидышем и эндометриозом. Так, при наружном генитальном эндометриозе состав перитонеальной жидкости демонстрирует избыточность провоспалительных цитокинов при сниженном уровне регуляторных факторов. В этих условиях нормализация баланса цитокинов способствует восстановлению фертильности и предотвращению ранних потерь беременности.

Скрупулезный детальный анализ, проведенный профессором Н. Сагп (Израиль) в 2016 году, позволил прояснить эффективность воздействия препаратов прогестерона на ранних сроках беременности. Метаанализ выявил, что дидрогестерон в 2,1 раза повышает шанс сохранить беременность по сравнению со стандартной терапией, что свидетельствует о реальной эффективности лечения. Данные по микронизированному вагинальному прогестерону оказались статистически недостоверными для лечения угрожающего выкидыша [25].

В данный метаанализ были включены:

- 5 исследований по дидрогестерону с участием 660 пациенток, в которых сравнивали дидрогестерон со стандартным лечением,
- 2 исследования по микронизированному прогестерону (интравагинальное применение),
- 1 исследование по масляному раствору прогестерона

Оказалось, что отношение шансов демонстрирует сокращение числа выкидышей на фоне применения прогестагенов, причем применение дидрогестерона достоверно снижает риск выкидыша (ОР = 0,47; 95% ДИ = 0,3–0,7), в то время как данные по применению микронизированного прогестерона оказались статистически недостоверными (ОР = 0,47; 95% ДИ = 0,2–1,1).

Другой серьезный систематический обзор 2017 года посвящен исследованию эффективности различных гестагенов при угрожающем выкидыше. Были включены все имеющиеся в настоящее время восемь рандомизированных контролируемых исследований и одно квази-рандомизированное исследование по угрожающему выкидышу при терапии микронизированным прогестероном и дидрогестероном [26].

**Актуальность приведенных данных подтверждена в статье Н. Сагп с учетом всех опубликованных работ на 2018 г.: дидрогестерон значительно снижает риск потери беременности при угрожающем и привычном выкидыше, в то время как вагинальный биоидентичный прогестерон достоверного эффекта по сравнению с плацебо не имеет**

Целью работы стала оценка эффективности прогестеронотерапии у женщин с угрозой прерывания беременности. Авторы показали, что частота выкидыша была значительно ниже в группе пероральной терапии дидрогестероном по сравнению с контрольной группой (11,7% по сравнению с 22,6%; отношение шансов 0,43; 95% ДИ 0,26–0,71;  $P = 0,001$ ), а в группе интравагинального применения прогестерона частота прерывания беременности была ниже, чем в контрольной группе, но эти различия не достигали уровня статистической значимости (15,4% против 20,3%; отношение шансов 0,72; 95% ДИ 0,39–1,34;  $P = 0,30$ ). По результатам метаанализа авторы сделали вывод, что терапия прогестероном, в частности пероральный прием дидрогестерона, эффек-

тивна в отношении профилактики прерывания беременности при угрозе выкидыша.

Не менее обнадеживающие результаты получены по дидрогестерону при привычном выкидыше. Н. Сагп в 2015 г. (Израиль) включил в свой метаанализ три исследования с общим числом участниц 600 (275 принимали дидрогестерон, 325 входили в контрольную группу). Назначение дидрогестерона было ассоциировано со статистически значимым снижением шансов выкидыша (ОШ=0,29, 95% ДИ 0,13–0,64), при этом различия в отношении врожденных аномалий или гестационных осложнений между группами отмечено не было [27].

В 2017 году G. Saccone с коллегами опубликовали результаты систематического обзора и метаанализа рандомизированных контролируемых исследований. Авторы проанализировали 10 публикаций с участием 1586 женщин с привычным выкидышем. Для гестагенной поддержки назначали прогестерон, медроксипрогестерон, простой эфир циклопентиленопрогестерона, дидрогестерон и 17-гидроксипрогестерона капронат. Объединенные результаты 10 исследований показали, что женщины с идиопатическим привычным выкидышем в анамнезе, которым был назначен гестаген, имели более низкий риск повторного выкидыша (ОР 0,72; 95% ДИ 0,53–0,97) и более высокий коэффициент рождаемости (ОР = 1,07; 95% ДИ = 1,02–1,15) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. При этом не было выявлено статистически значимых различий в анализах по подгруппам вагинального прогестерона (ОР = 0,96, 95% ДИ = 0,79–1,17), а при назначении дидрогестерона риск выкидыша сокращается на 53% (ОР = 0,47; 95% ДИ = 0,30–0,73) [28].

Косвенно об эффективности воздействия дидрогестерона на имплантацию и плацентацию свидетельствуют и результаты гестагенной поддержки дидрогестероном в программах ЭКО. В двойном ослепленном плацебо-контролируемом международном исследовании LOTUS I сравнивали эффективность дидрогестерона (30 мг/сут, по 10 мг 3 раза в день) и микронизированного вагинального прогестерона (600 мг/сут, по 200 мг трижды в день) для поддержки лютеиновой фазы после ЭКО [29]. В группе дидрогестерона беременность была достигнута у 37,6% женщин, в группе микронизированного прогестерона – у 33,1%; рождаемость, соответственно, составила 34,6% (172 матери и 213 новорожденных) и 29,8% (142 и 158). При этом значительная часть потерь беременности произошла после успешной имплантации между 4-й и 12-й нед. беременности: самопроизвольный выкидыш произошел у 27,2% в группе микронизированного прогестерона и лишь у 20,1% женщин в группе дидрогестерона. В ходе исследования была отмечена хорошая переносимость дидрогестерона, а профили безопасности обоих средств не различались [29].

Актуальность этих данных подтверждена в статье Н. Сагп с учетом всех опубликованных работ на 2018 г.: дидрогестерон значительно снижает риск потери беременности при угрожающем и привычном выкидыше, в то время как вагинальный биоидентичный прогестерон достоверного эффекта по сравнению с плацебо не имеет [30].



воздействия и эффективность при различных нозологиях продолжают активно изучаться. В последние годы получены убедительные доказательства его клинической эффективности у пациенток с угрожающим и привычным выкидышем, а также в программах ЭКО. Опыт клинического применения более чем в 100 странах мира показал высокую безопасность препарата при беременности: более 113 млн женщин принимали дидрогестерон по разным показаниям, из них более 20 млн – во время бере-

менности, при этом не отмечено какого-либо негативного влияния на мать и плод [35].

Предстоят дальнейшие исследования эффективности препарата во второй половине беременности для определения дополнительных возможностей использования дидрогестерона в акушерской практике.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First trimester and Second-trimester Miscarriage. *Green-top Guideline*, 17 April: 2011-18.
2. Early pregnancy loss. *Practice Bulletin*, 150. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 1258–67.
3. Kling C, Hedderich J, Kabelitz D. Fertility after recurrent miscarriages: results of an observational cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2018; 297(1): 205–219.
4. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). 154p. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx>.
5. Carp HJ. Progesterone in the prevention of miscarriage. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016 Aug 1; 27(2): 55–62.
6. Kumar A. et al. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial *Fertility and Sterility* 2014; 5: 0015–0282.
7. Coomarasamy A1. et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages (PROMIS). *N Engl J Med*. 2015 Nov 26; 373(22): 2141–8.
8. Toth B, Würfel W, Bohmann M et al. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). *Geburtsh Frauenheilk* 2018; 78: 364–381.
9. Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A meta-analysis of controlled trials. *S. Daya. Br J Obstet. Gynaecol*. 1989. 96, 3: 275–280.
10. Oates-Whitehead R.M. Progesterone for preventing miscarriage. R.M. Oates-Whitehead [et al.]. The Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews [Электронный ресурс]. [Б. м.]: John Wiley & Sons Ltd., 2007. DOI: 10.1002/14651858.CD003511. Электрон. опт. диск (CD ROM).
11. Carp HJ.A. Hormones, cytokines and fetal anomalies in habitual abortion. HJ.A. Carp, A. Torchinsky, A. Fein. *Gynecol. Endocrinol*. 2001. 15, 6. 472–483.
12. Roberts CP. Endocrinopathies associated with recurrent pregnancy loss. C.P. Roberts, A.A. Murphy. *Semin. Reprod. Med*. 2000. 18, 4. 357–362.
13. Arredondo F. Endocrinology of recurrent pregnancy loss. F. Arredondo, L.S. Noble. *Semin. Reprod. Med*. 2006. 24, 1. 33–39.
14. Nardo LG. Progesterone supplementation to prevent recurrent miscarriage and to reduce implantation failure in assisted reproduction cycles. L.G. Nardo, H.N. Sallam. *Reprod. Biomed. Online*. 2006. 13, 1. 47–57.
15. The endometrium. Editors: S.R Glasser, J.D. Aplin, L.C. Giudice. *Taylor & Francis*, 2002, 675 p.
16. Gruber C.J. The role of dydrogesterone in recurrent (habitual) abortion. C.J. Gruber, J.C. Huber. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol*. 2005. 97, 5. 426–430.
17. Сотникова, Н.Ю. Цитокиновый профиль женщин с угрозой невынашивания беременности и его модуляция препаратом дюфастон / Н.Ю. Сотникова, Л.В. Посисеева, Ю.С. Анциферова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – №2. – С. 42–46. /Sotnikova NYu. Cytokine profile of women with the threatened miscarriage and its modulation with Duphaston / Sotnikova NYu, Posiseeva LV, Antsiferova YuS. // *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznei*. - 2006. – No.2. - p. 42–46.
18. Walch K. Oral dydrogesterone treatment during the first trimester of pregnancy: the prevention of miscarriage study (PROMIS). A double-blind, prospectively randomized, placebo-controlled, parallel group trial. K. Walch, L. Hefter, F. Nagele. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med*. 2005. 18, 4. 265–269.
19. Raghupathy R. Modulation of cytokine production by dydrogesterone in lymphocytes from women with recurrent miscarriage. R. Raghupathy, E. Al Mutawa, M. Makhsed. *BIOG*. 2005. 112, 8. 1096–1101.
20. Mirza FG, Patki A, Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2016; 32(2): 97–106.
21. Carp HJ. Progesterone in the prevention of miscarriage. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016 Aug 1; 27(2): 55–62.
22. Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas*. 2009 Dec; 65 Suppl 1: 3–11.
23. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон® от 26.07.2017. / Instruction leaflet for medical use of Duphaston® of July 26, 2017.
24. Шестакова И.Г. Подготовка к беременности пациенток с эндометриозом // *StatusPraesens*. – М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. – №1 [18]. – С. 65–72. / Shestakova IG. How to prepare patients with endometriosis for making pregnancy / *StatusPraesens*. – Moscow: StatusPraesens Journal Publishing House, 2014. – №1 [18]. – p. 65–72.
25. Carp HJ. Progesterone in the prevention of miscarriage. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016 Aug 1; 27(2): 55–62.
26. Lee HJ, Park TC, Kim HJ et al. The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*. Vol. 2017, Article ID 3616875, 10 pp. doi. org/10.1155/2017/3616875.
27. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage. *Gynecol. Endocrinol*. 2015. 31. 6. 422–430 [PMID:13042138].
28. Saccone G, Schoen C, Franasiak JM et al. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil. Steril*. 2017. 107. 2. 430–438 [PMID: 27887710].
29. Сухих Г.Т., Баранов И.И., Мельниченко Г.А., Башмакова Н.В., Блоккил К., Грисингер Г., Ломакина А.А., Пексман-Фейз К. Lotus I: Рандомизированное III фазы контролируемое исследование сравнения пероральной формы дидрогестерона и вагинальной формы микронизированного прогестерона для поддержки лютеиновой фазы в циклах экстракорпорального оплодотворения, фокус на субанализ российской популяции. Акушерство и гинекология. 2017; 7: 75–95. /Sukhikh GT, Baranov II, Melnichenko GA, Bashmakova NV, Blokkill K., Griesinger G, Lomakina AA, Pecksmann-Fejz K. Lotus I: Phase III randomized controlled trials comparing oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal-phase support in women undergoing extracorporeal fertilization cycles, and focus on the sub-analysis of the Russian population. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2017; 7: 75–95.
30. H.J.A. Carp (2018): Progesterone and pregnancy loss, Climacteric, DOI: 10.1080/13697137.2018.1436166.
31. Schindler AE, Carp H, Druckmann R, Genazzani AR, Huber J, Pasqualini J, Schweppe KW, Sze-keres-Bartho J. European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens. *Gynecol Endocrinol*. 2015; 15: 1–3.
32. Griesinger G, Blockeel C, Tournaye H. Oral dydrogesterone for luteal phase support in fresh in vitro fertilization cycles: a new standard? *Fertility and Sterility*®. 109, 5, May 2018, 756–762.
33. Zaqout M, Astem E, Abuqamar M, Abughazza O, Panzer J, de Wolf D. The impact of oral intake of dydrogesterone on fetal heart development during early pregnancy. *Pediatr Cardiol* 2015; 36: 1483–8.
34. Н.К. Тетраушвили, А.А. Агаджанова. Ведение пациенток с одно- и многоплодной беременностью и привычным выкидышем в анамнезе // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. № 2. С. 52–57. / Tetraushvili NK, Agadzhanov AA. Management of patients with single and multiple pregnancies and a habitual miscarriage in an anamnesis // *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2018. No 2. p. 52–57.
35. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2017; 32(5): 1019–27.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Тетраушвили Нана Картлосовна** – д.м.н., зав. 2-м акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

**Агаджанова Анна Арамовна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник 2-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

О.В. ВАВИНА, Т.К. ПУЧКО, М.А. УМРАЛИЕВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ

# ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ У БЕРЕМЕННЫХ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ

Частота анемии у беременных колеблется от 15 до 30%, наиболее распространенной является железодефицитная анемия (ЖДА), на ее долю приходится около 90% от всех анемий. Дефицит железа неблагоприятно отражается на течении беременности, родов, послеродового периода, состоянии плода и новорожденного. Основными осложнениями беременности при ЖДА являются: угроза прерывания беременности (20–42%); преэклампсия (40%); преждевременная отслойка плаценты (25–35%); задержка роста плода (25%); преждевременные роды (11–42%).

Ежедневный прием железосодержащих препаратов является более эффективным для предотвращения анемии у матерей, а также для снижения риска рождения детей с низкой массой тела. Прием препаратов железа с целью профилактики снижает риск анемии у матери к моменту родоразрешения на 70%. Предпочтителен прием препаратов, содержащих двухвалентное железо и обладающих высокой степенью абсорбции, хорошей переносимостью пациентами и минимальным риском побочных действий. Для лечения и профилактики ЖДА у беременных рекомендуются комплексные средства, содержащие витамины и микроэлементы, представителем которых является препарат Сорбифер Дурулес. Терапия ЖДА у беременных препаратом Сорбифер Дурулес является высокоэффективной, приводит к нормализации показателей гемограммы, улучшению общего состояния пациенток, снижению акушерских и неонатальных осложнений.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, дефицит железа, беременность, Сорбифер Дурулес, профилактика железодефицитной анемии.

O.V. VAVINA, T.K. PUCHKO, M.A. UMRALIEVA

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

## IRON DEFICIENCY ANAEMIA IN PREGNANCY AND ITS CORRECTION

The frequency of anaemia in pregnant women varies from 15 to 30%, iron deficiency anaemia (IDA) is the most common disorder, it accounts for about 90% of all anaemia. Iron deficiency adversely affects the course of pregnancy, childbirth, the postpartum period, the condition of the fetus and the newborn. The main complications of pregnancy in IDA are threatened miscarriage (20–42%); preeclampsia (40%); premature separation of placenta (25–35%); intrauterine growth restriction (25%); premature birth (11–42%).

Daily intake of iron-containing drugs is more effective in preventing anaemia in mothers, and in reducing the risk of giving birth to children with low body weight. Daily iron supplementation in preventive programs may reduce the risk of anaemia in the mother at the time of delivery by 70%. It is preferable to take supplements that contain bivalent iron and possess a high degree of absorption, good tolerance by patients and minimal risk of side effects. Complex supplements containing vitamins and microelements are recommended for the treatment and prevention of IDA in pregnant women. Sorbifer Durules is one of such supplements. The Sorbifer Durules therapy of IDA in pregnant is highly effective treatment of therapy, which leads to normalization of hemogram parameters, improvement of the general condition of patients, reduction of obstetric and neonatal complications.

**Keywords:** iron deficiency anaemia, iron deficiency, pregnancy, Sorbifer Durules, prevention of iron deficiency anaemia.

Частота анемии у беременных колеблется от 15 до 30% и, по данным Минздрава России, за последние 10 лет увеличилась в 6,3 раза, причем наиболее распространенной является железодефицитная анемия (ЖДА), на ее долю приходится около 90% от всех анемий [1]. ЖДА занимает одно из ведущих мест в структуре экстрагенитальной заболеваемости беременных, так как во время беременности потребность в железе резко увеличивается вследствие высокой потребности в нем плаценты и плода, и возникает дисбаланс поступления и потребности необходимого микроэлемента. По данным отечественных авторов, к концу беременности железодефицитные состояния развиваются практически у всех беременных [2].

Различают три стадии дефицита железа: предлатентный, латентный и манифестный. Предлатентный дефицит

железа характеризуется снижением запасов микроэлемента без уменьшения расходования железа на эритропоэз. Латентный дефицит железа наблюдается при полном истощении запасов микроэлемента в депо, однако признаков развития анемии нет. Манифестный дефицит железа, или ЖДА, возникает при снижении гемоглобинового фонда железа и проявляется симптомами анемии и гипосидероза [3, 4].

Железодефицитные состояния у беременных развиваются при любом сроке гестации вследствие повышенного потребления и/или недостаточного поступления железа в организм, при этом баланс железа находится на грани дефицита, и различные факторы, уменьшающие поступление или увеличивающие расход железа, могут приводить к развитию ЖДА. К числу ведущих причин развития ЖДА у беременных относят: дефицит

железа, связанный с его утилизацией на нужды фетоплацентарного комплекса; повышенный расход железа, направленный на увеличение массы циркулирующих эритроцитов; снижение содержания железа в пище; недостаток необходимых для усвоения железа витаминов (в частности, аскорбиновой кислоты и др.); осложнения беременности и экстрагенитальная патология (гепатоз, преэклампсия), при которых нарушаются процессы депонирования ферритина и гемосидерина, а также развивается недостаточность синтеза белков, транспортирующих железо; короткие интервалы между беременностями и родами; ранний токсикоз, препятствующий всасыванию в ЖКТ элементов железа, магния, фосфора, необходимых для кроветворения; многоплодная беременность; лактация [5, 6].

**Дефицит железа неблагоприятно отражается на течении беременности, родов, послеродового периода, состоянии плода и новорожденного.**

**По сравнению с анемией, развившейся до беременности, анемия беременных протекает тяжелее**

Во время беременности потребность в железе неуклонно увеличивается (I триместр – на 1 мг/сут, II триместр – на 2 мг/сут, III триместр – на 3–5 мг/сут). У большинства женщин к 28–30-недельному сроку физиологически протекающей беременности развивается анемия, связанная с неравномерным увеличением объема циркулирующей плазмы крови и объема эритроцитов. Подобные изменения картины красной крови, как правило, не отражаются на состоянии и самочувствии беременной, в то время как истинная анемия беременных сопровождается типичной клинической картиной и оказывает влияние на течение беременности и родов [7].

Дефицит железа неблагоприятно отражается на течении беременности, родов, послеродового периода, состоянии плода и новорожденного. По сравнению с анемией, развившейся до беременности, анемия беременных протекает тяжелее. Железодефицитная анемия сопровождается развитием гемической гипоксии, которая способствует активации перекисного окисления липидов и цитокинового стресса, приводит к эндогенной интоксикации. Этот механизм рассматривается как один из основных при развитии преэклампсии, плацентарной недостаточности, преждевременных родов, перинатального поражения плода и новорожденного. ЖДА характеризуется нарушениями белкового обмена с возникновением дефицита белков в организме, что приводит к развитию отеков у беременной. При ЖДА развиваются дистрофические процессы в матке и плаценте, которые ведут к нарушению функции и формированию плацентарной недостаточности, у 10–15% отмечаются гипотония и слабость родовой деятельности. При этом развивающийся плод не получает в достаточном количестве полагающиеся ему питательные вещества и кислород, вследствие чего возникает задержка роста плода.

Основными осложнениями беременности при ЖДА являются: угроза прерывания беременности (20–42%); преэклампсия (40%); преждевременная отслойка плаценты (25–35%); задержка роста плода (25%); преждевременные роды (11–42%). Роды часто осложняются кровотечениями. В послеродовом периоде могут возникнуть различные воспалительные осложнения (12%). Даже при скрытом дефиците железа у 59% женщин отмечено неблагоприятное течение беременности в виде угрозы ее прерывания и преэклампсии. Кроме того, недостаточное депонирование железа в антенатальном периоде является одной из причин развития анемии у новорожденных, отставания в психомоторном и умственном развитии детей ранних лет жизни [8].

Одним из основных критериев ЖДА служит уровень гемоглобина, экспертами ВОЗ принята классификация анемии у беременных по концентрации гемоглобина в крови:

- анемия легкой степени – концентрация Hb в крови от 90 до 110 г/л;
- умеренно выраженная анемия – концентрация Hb в крови от 89 до 70 г/л;
- тяжелая анемия – концентрация Hb в крови <70 г/л.

Также к диагностическим критериям ЖДА относятся: цветовой показатель <0,85, микро- и анизоцитоз; средний диаметр эритроцитов <6,5 мкм; общая железосвязывающая способность сыворотки >64,4 мкмоль/л; сывороточное железо <12,6 мкмоль/л и уровень сывороточного ферритина (в норме 32–35 мкг/л), который служит индикатором дефицита железа в организме ( $\leq 12$  мкг/л).

Общая потребность в железе за время беременности, по данным разных авторов, составляет от 500 до 1600 мг. Отсутствие менструаций в некоторой степени компенсирует дефицит в экзогенном железе на протяжении I триместра, потребность в нем составляет 0,5 мг/сут. Однако во II и III триместрах потребность в железе возрастает до 3,5–8 мг/сут. Несмотря на повышение уровня абсорбции железа при беременности, купировать железодефицит только за счет пищевых продуктов невозможно, поэтому главным компонентом заместительной терапии является назначение препаратов железа [9].

**Несмотря на повышение уровня абсорбции железа при беременности, купировать железодефицит только за счет пищевых продуктов невозможно, поэтому главным компонентом заместительной терапии является назначение препаратов железа**

Данные Кохрейновского обзора о последствиях и безопасности приема препаратов железа и фолиевой кислоты во время беременности показали увеличение материнской концентрации гемоглобина и снижение риска развития железодефицитной анемии у женщин, получающих как прерывистый курс, так и ежедневный прием железа и фолиевой кислоты [10]. Однако обновленный обзор о приеме препаратов железа при бере-

менности выявил, что ежедневный прием железосодержащих препаратов является более эффективным для предотвращения анемии у матерей и дефицита массы во время беременности, а также для снижения риска рождения детей с низкой массой тела. Было показано, что прием препаратов железа с целью профилактики снижает риск анемии у матери к моменту родоразрешения на 70% [11].

Суточная доза элементарного железа для профилактики и лечения легкой формы заболевания составляет 50–60 мг. Для лечения выраженной анемии – 100–120 мг элементарного железа.

В настоящее время предпочтение отдают препаратам, содержащим двухвалентное железо (лучше абсорбируются в кишечнике по сравнению с препаратами трехвалентного железа). Эксперты ВОЗ также рекомендуют применять препараты с замедленным выделением  $Fe^{2+}$  в связи с его более высокой степенью абсорбции и переносимости. Он должен обладать пролонгированным действием, что сокращает частоту приема и хорошо переносится пациентами. Необходимо отметить, что в настоящее время с успехом применяются для лечения и профилактики ЖДА у беременных и кормящих матерей комплексные средства, содержащие витамины и микроэлементы, представителем которых является препарат Сорбифер Дурулес, содержащий 320 мг железа сульфата безводного (эквивалентно 100 мг двухвалентного железа) и 60 мг аскорбиновой кислоты. Пролонгированное высвобождение  $Fe^{2+}$  из таблеток препятствует нежелательному повышению уровня ионов железа в ЖКТ и их раздражающему действию на слизистую оболочку.

Сорбифер Дурулес – комбинированный препарат, обеспечивающий стимуляцию синтеза гемоглобина и повышающий продукцию эритроцитов костным мозгом. Входящий в состав препарата сульфат железа обладает высоким коэффициентом всасывания в ЖКТ и практически не образует малодоступных сложных соединений. Наличие аскорбиновой кислоты значительно улучшает всасывание и усвоение железа. Сульфат железа и аскорбиновая кислота в препарате Сорбифер Дурулес окружены трехмерным пластиковым матриксом, имеющим поры. Этот матрикс под воздействием влажности постепенно становится проницаемым для соединения железа. Соединение, находящееся в матриксе, постепенно (приблизительно за 6 ч) высвобождается из матрикса. Высвобождение действующего вещества происходит вначале из поверхностных, а затем из более глубоких слоев. После полного высвобождения опустевший носитель разрушается и элиминируется из кишечника. Равномерное и постепенное высвобождение железа в малых количествах способствует меньшему раздражению слизистой оболочки кишечника и лучшей переносимости препарата. Таким образом, терапия ЖДА у беременных препаратом Сорбифер Дурулес является высокоэффективной, приводит к нормализации показателей гемограммы, улучшению общего состояния пациенток, снижению акушерских и neonatalных осложнений.

Эффект от лечения препаратами железа наступает постепенно, в связи с чем терапия должна быть длительной. Повышение уровня ретикулоцитов отмечается на 8–12 день при адекватном назначении препаратов железа в достаточной дозе, концентрации гемоглобина – к концу 3 недели. Нормализация показателей красной крови наступает только через 5–8 недель лечения. При этом общее состояние больных улучшается гораздо раньше. Наилучшим образом эффективность лечения контролируется по уровню трансферрина и ферритина сыворотки крови. Согласно результатам отечественного исследования эффективности приема различных ферропрепаратов при ЖДА у беременных, скорость прироста гемоглобина составила 0,4 г/л/сут для Сорбифер Дурулес. Уровень гемоглобина до лечения в среднем составлял 95 г/л, через 4 недели приема препарата Сорбифер Дурулес – 104 г/л, через 8 недель лечения уровень гемоглобина достигал 117 г/л. Динамика показателей феррокинетики на фоне приема Сорбифер Дурулес выглядела следующим образом: исходный уровень сывороточного железа – 7,6 мкмоль/л, ОЖСС – 85 мкмоль/л, ферритина – 10,3 мкг/л; через 4 и 8 недель лечения уровень сывороточного железа составил 12,3 мкмоль/л и 14,6 мкмоль/л соответственно, ОЖСС – 79 мкмоль/л и 74 мкмоль/л, ферритина – 17,8 мкг/л и 28,3 мкг/л [12].

***В настоящее время предпочтение отдают препаратам, содержащим двухвалентное железо (лучше абсорбируются в кишечнике по сравнению с препаратами трехвалентного железа). Эксперты ВОЗ также рекомендуют применять препараты с замедленным выделением  $Fe^{2+}$  в связи с его более высокой степенью абсорбции и переносимости***

Анализ результатов нескольких рандомизированных исследований показал необходимость профилактического приема препаратов железа при беременности. Вероятность развития ЖДА при беременности значительно снижена при профилактическом приеме препаратов железа. Последний метаанализ, включивший в себя результаты 61 исследования, был посвящен сравнительной оценке ежедневного перорального приема препаратов железа беременными как самостоятельно, так и в сочетании с фолиевой кислотой или с другими витаминами и минералами. Результаты показали, что беременные, получающие препараты железа совместно с витаминами и минералами, имеют более высокий уровень гемоглобина к моменту родоразрешения и в послеродовом периоде [13, 14].

Во время беременности потребность в фолатах ввиду быстрого роста плода повышается, поэтому женщина во время беременности должна быть обеспечена достаточным количеством данного витамина. При дефиците фолатов нарушается процесс репликации, что в первую очередь отражается на быстропролиферирующих клетках, таких как кроветворные и эпителиальные. Повреждение кроветворных клеток приводит к нарушению гемопоэза в костном мозге с формированием мегалобластного типа

кроветворения и развитием анемии. Высокочувствительны к негативному влиянию фолатдефицита эмбриональные клетки и ткани хориона, которые также относятся к быстропролиферирующим. Расстройство работы генома клеток трофобласта приводит к нарушению эмбриогенеза, нарушению пролиферации ворсин хориона и формированию плаценты, что, в свою очередь, ведет к осложненному течению беременности: повышается риск невынашивания, преждевременных родов, плацентарной недостаточности, задержки роста плода, увеличивается количество случаев преэклампсии и отслойки плаценты. Фолатный статус матери во время беременности также имеет важное значение для последующего развития ребенка. С низким потреблением фолиевой кислоты во время беременности ассоциирован низкий индекс психического развития, высокая частота когнитивных нарушений, повышенный риск аутизма и шизофрении.

Профилактический прием фолиевой кислоты является неотъемлемым мероприятием на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности. Рекомендуемая норма потребления фолатов для беременных – 400–800 мкг/сут. В связи с этим ВОЗ рекомендует назначать фолиевую кислоту за 8–12 недель до планируемой беременности. Именно столько времени необходимо для накопления клетками достаточного количества фолатов для профилактики осложнений беременности и пороков развития у плода. Во время беременности прием фолатов продолжается до 12 недель на протяжении всего периода закладки органов и систем плода и формирования плаценты. Для этих целей хорошо подходит препарат Фолацин, который назначают по

2,5 мг/сут в течение 4 недель до предполагаемой беременности и в течение I триместра беременности.

Профилактика ЖДА прежде всего требуется беременным с высоким риском развития данного заболевания. К ним относятся: женщины, ранее болевшие анемией; женщины с хроническими инфекционными заболеваниями или экстрагенитальной патологией; многорожавшие женщины; беременные с уровнем гемоглобина в I триместре менее 120 г/л; беременные с многоплодием; беременные с ранним токсикозом, преэклампсией; женщины, у которых в течение многих лет имели место длительные менструации.

Профилактика заключается в назначении небольшой дозы препаратов железа в течение 4–6 месяцев, начиная с 12–14 недели беременности.

Своевременное выявление и эффективная терапия ЖДА, безопасная для беременных, позволяет в кратчайшие сроки нормализовать уровень гемоглобина и улучшить показатели запасов железа, что, в свою очередь, улучшает качество жизни женщин и предотвращает развитие осложнений беременности [15]. Принимая во внимание неизбежность развития той или иной степени железодефицита в период гестации у абсолютного большинства беременных и учитывая негативные отдаленные последствия недостатка железа на ante- и постнатальное развитие ребенка, наиболее оправданной следует признать тактику раннего начала терапии анемии пероральными препаратами железа.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Мурашко Л.Е., Сопоева Ж.А. Коррекция железодефицитных состояний у беременных с гестозом. *Проблемы репродукции*, 2002, 6: 30–34. /Burlev VA, Konovalova EN, Murashko LE, Sopoeva ZhA. Correction of iron deficiency in pregnant women with gestosis. *Problemy Reproduktsii*, 2002, 6: 30–34.
2. Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Малова Н.Е. Выбор препаратов для ферротерапии железодефицитной анемии у детей. *ПМЖ*, 2003, 11: 9–15. /Zakharova IN, Zaplatnikov AL, Malova NE. The choice of drugs for ferrotherapy of iron deficiency anaemia in children. *RMI*, 2003, 11: 9–15.
3. Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 7.
4. Froessler B, Collingwood J, Hodyl NA, Dekker G. Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2014, 14: 115.
5. Bencaiova G, Burkhardt T, Breyman S. Anemia – prevalence and risk factors in pregnancy. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(6): 529–533.
6. Choudhury N, Aimone A, Hyder SM, Zlotkin SH. Relative efficacy of micronutrient powders versus iron-folic acid tablets in controlling anemia in women in the second trimester of pregnancy. *Food Nutr Bull*, 2012, 33(2): 142–149.
7. Cotter AM, Molloy AM, Scott JM et al. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of nonsevere preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 189(2): 391–394.
8. Cogswell ME, Kettel-Khan L, Ramakrishnan U. Iron supplement use among women in the United States: science, policy and practice. *J Nutr*, 2003, 6: 1974–1977.
9. Ших Е.В., Ильенко Л.И. Клинико-фармакологические аспекты применения витаминно-минеральных комплексов у женщин в период беременности. М.: Медпрактика-М, 2007. 80 с. /Shikh EV, Ilenko LI. Clinicopharmacological aspects of the use of vitamin-mineral complexes in women during pregnancy. М.: Medpraktika-M, 2007. 80 p.
10. Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 7: CD004736.
11. Choudhury N, Aimone A, Hyder SM, Zlotkin SH. Relative efficacy of micronutrient powders versus iron-folic acid tablets in controlling anemia in women in the second trimester of pregnancy. *Food Nutr Bull*, 2012, 33(2): 142–149.
12. Тайпурова А.М. Комплексный анализ эффективности и переносимости современных препаратов железа для лечения анемии беременных. *Журн. акушерства и жен. болезней*, 2005, 54(4): 26–30. /Taipurova AM. Complex analysis of the efficacy and tolerability of modern iron supplements for the treatment of anemia in pregnant women. *Zhurn. Akusherstva I Zhen. Bolezney*, 2005, 54 (4): 26–30.
13. Drukker L, Hants Y, Farkash R et al. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for Cesarean section and adverse maternal and neonatal outcomes. *Transfusion*, 2015. doi: 10.1111/trf.13252.
14. Khalafallah AA, Dennis AE, Ogdan K et al. Three-year follow-up of a randomised clinical trial of intravenous versus oral iron for anaemia in pregnancy. *BMJ Open*, 2012, 18: 2–5.
15. Савченко Т.Н., Агаева М.И., Дергачева И.А. Железодефицитная анемия как фактор риска угрозы прерывания беременности. *ПМЖ*, 2014, 1: 46–50. /Savchenko TN, Agaeva MI, Dergacheva IA. Iron deficiency anaemia as a risk factor for the threatened miscarriage. *RMI*, 2014, 1: 46–50.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Вавина Ольга Владимировна** – к.м.н., 2-е родильное отделение. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

**Пучко Татьяна Кимовна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник, 2-е родильное отделение. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

**Умралиева Майя Айратовна** – ординатор. 2-е родильное отделение. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

# Сорбифер Дурулес

ПРЕПАРАТ ЖЕЛЕЗА №1 В РОССИИ<sup>1</sup>

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА  
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ<sup>2</sup>



**БЫСТРОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ  
ГЕМОГЛОБИНА БЛАГОДАРЯ  
ОПТИМАЛЬНОЙ ДОЗИРОВКЕ ЖЕЛЕЗА<sup>3</sup>**



**ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ<sup>4</sup> БЛАГОДАРЯ  
ТЕХНОЛОГИИ ЗАМЕДЛЕННОГО  
ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДУРУЛЕС<sup>5</sup>**



**ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
ЛЕЧЕНИЯ<sup>6</sup>**



1. Российский Фармацевтический Рынок. Итоги 2016 года (Приложение к журналу «Ремедиум»). Май 2017 г. Стр. 145.
2. Логутова Л.С. и др., Фотоплацентарная недостаточность и перинатальные осложнения у беременных с железодефицитной анемией. РМЖ. [www.rmj.ru](http://www.rmj.ru) 1215.
3. Дворецкий Л.И. и др., Сравнительная эффективность железосодержащих препаратов у больных с железодефицитной анемией. Клиницист, 2007;(1):31-37.
4. Дубинская Е. и др., Послеоперационная антианемическая терапия у больных с доброкачественной патологией полости матки. Журнал «Врач», 2011;(11):61-64.
5. Сорбифер Дурулес. Инструкция по медицинскому применению препарата.
6. Грибокова И.В., Холовья-Волоскова М.Э., Полякова К.И., Степанова В.Н., Дубовцева В.А., Фисун А.Г., Давыдовская М.В., Ермолаева Т.Н. Фармакоэкономический анализ применения пероральных препаратов железа для лечения и профилактики железодефицитной анемии беременных. Акушерство и гинекология. 2018; 3:

На правах рекламы  
SRB\_G\_2\_2018

РУ П N011414/01

Компания, принимающая претензии потребителей: 000 «ЭГИС-РУС» 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8  
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: [moscow@egis.ru](mailto:moscow@egis.ru), [www.egis.ru](http://www.egis.ru)



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ  
МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

В.Е. ЖОРОВА<sup>1</sup>, Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ<sup>2</sup><sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

# ЧАСТОТА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Железодефицитная анемия (ЖДА) – одно из наиболее распространенных осложнений при беременности. Известно, что ЖДА оказывает неблагоприятное влияние на состояние матери, плода и новорожденного. В статье представлены современные взгляды на этиологию, патогенез, распространенность железодефицитной анемии, описаны клинические проявления данного состояния. Обоснована целесообразность лечения ЖДА современными препаратами трехвалентного железа. Показано, что терапия ЖДА у беременных и родильниц препаратом Мальтофер является высокоэффективной, приводит к нормализации показателей гемограммы, улучшению общего состояния, снижению акушерских и неонатальных осложнений.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, беременность, дефицит железа, анемия, препарат Мальтофер.

V.E. ZHOROVA<sup>1</sup>, E.G. KHILKEVICH<sup>2</sup><sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia<sup>2</sup> Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

## INCIDENCE AND PREVALENCE OF IRON DEFICIENCY ANAEMIA

Iron deficiency anaemia (IDA) is one of the most common complications in pregnancy. It is known that IDA has an adverse effect on the condition of the mother, fetus and new-borns. The article presents modern views of the aetiology, pathogenesis, prevalence of iron deficiency anaemia, describes the clinical manifestations of this condition. The rational of treatment of IDA with modern ferric iron supplements is substantiated. It is shown that IDA therapy in pregnant and puerperal women with Maltofer is highly effective, leads to normalization of hemogram parameters, improvement of general condition, and reduction of obstetric and neonatal complications.

**Keywords:** iron deficiency anaemia, pregnancy, iron deficiency, anaemia, Maltofer.

**Ж**елезодефицитное состояние, или недостаточность железа, определяется как дефицит общего железа, обусловленный несоответствием между его поступлением и расходом (потери или возросшее потребление), приводящим к отрицательному балансу [1].

Железо – это микроэлемент, который попадает в организм только алиментарным путем. Недостаточное поступление железа в организм возможно либо при низком его содержании в пищевом рационе, либо при общем ограничении принимаемой пищи. При сбалансированном питании в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) ежедневно с пищей поступает около 20–30 мг железа, из которого только 1–2 мг попадает в плазму крови. Место всасывания железа – тонкий кишечник. В пище железо находится в трехвалентном виде. Снижение всасывания железа – достаточно распространенная причина возникновения его дефицита, оно возможно при различных заболеваниях ЖКТ, таких как гастриты и энтериты, а также при резекции желудка и кишечника. Кроме того, всасывание двухвалентного железа, в отличие от трехвалентного, может снижаться при взаимодействии этого микроэлемента с определенными лекарственными средствами и пищевыми ингредиентами. Недостаточное поступление железа в организм в результате определенного пищевого поведения и сниженного всасывания его в ЖКТ – это те причины развития железодефицитного состояния, которые не имеют гендерных различий.

Остальные причины дефицита железа, а именно повышение потребности в нем при различных физиологических состояниях и хронической кровопотере, встречаются чаще у женщин, чем у мужчин [2].

Дефицит железа (ДЖ) в начале III тысячелетия остается одной из основных проблем здравоохранения во всем мире и отмечается у 30% населения планеты [3].

На сегодняшний день к основным причинам дефицита железа относят: недостаточное его поступление (неадекватное питание, вегетарианская диета, недоедание); снижение всасывания железа в кишечнике; нарушение регуляции обмена витамина С; избыточное поступление в организм фосфатов, оксалатов, кальция, цинка, витамина Е; поступление в организм железосвязывающих веществ (комплексонов); отравление свинцом, антацидами; усиленное расходование железа (в периоды интенсивного роста и беременности); потери железа, связанные с травмами, кровопотерями при операциях, обильными менструациями, язвенными болезнями, донорством, занятиями спортом; гормональные нарушения (дисфункция щитовидной железы); гастриты с пониженной кислотообразующей функцией, дисбактериоз; различные системные и опухолевые заболевания; глистная инвазия [4].

Клинически выраженной формой дефицита железа в организме является железодефицитная анемия (ЖДА) [3].

В настоящее время во всем мире отмечается высокая распространенность железодефицитной анемии. По дан-

ным МЗ РФ, за последние 20 лет частота анемии увеличилась более чем в 6 раз, среди них около 90% составляют железодефицитные [5, 6]. К наиболее уязвимым группам по заболеваемости ЖДА относятся женщины детородного возраста, беременные и подростки.

Более чем у 50% женщин детородного возраста во всем мире запасы железа снижены или полностью отсутствуют. Среди групп риска развития железодефицитной анемии (ЖДА) беременные и кормящие женщины занимают ведущее место.

Железодефицитная анемия – одно из наиболее распространенных осложнений при беременности, которое развивается вследствие нарушения равновесия между повышенным расходом железа и его поступлением в организм. ЖДА оказывает неблагоприятное влияние на состояние матери, плода и новорожденного [7]. ЖДА у беременных неблагоприятно отражается на течении беременности, родов, послеродового периода, состоянии плода и новорожденного, способствуя увеличению частоты случаев угрозы прерывания беременности, плацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития и гипоксии плода, преждевременных родов, слабости родовой деятельности, частоты и объема патологической кровопотери в родах и раннем послеродовом периоде, инфекционных осложнений и гипогалактии у родильниц [1].

Клинические признаки анемии чаще всего появляются преимущественно во II–III триместрах беременности, а после родов симптомы прогрессируют. Этому способствуют следующие факторы: социально-экономический уровень населения, характер питания (преобладание молочных, жирных мясных и мучных продуктов), преобладание сельского населения над городским, особенности рельефа местности [6].

В странах с высоким уровнем жизни населения и более низкой рождаемостью ЖДА диагностируют у 8–20% беременных, тогда как в экономически неблагоприятных регионах частота ЖДА у беременных достигает 80% [2].

## ДИАГНОСТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Как правило, сложностей при диагностике ЖДА не возникает, так как уменьшение запасов железа в организме сопровождается яркой клинической картиной, включающей анемические признаки (высокую утомляемость, головокружение, одышку, бледность, тахикардию, функциональный систолический шум) и сидеропенические симптомы: извращение вкусов (*pica chlorotica*) и восприятия запахов, мышечную слабость, сухость кожи, ангулярный стоматит, атрофические изменения слизистой оболочки пищевода (сидеропеническую дисфагию) желудка и кишечника (атрофический гастрит, энтерит). Лабораторная диагностика ЖДА производится в несколько этапов [8].

При рутинном исследовании в общем анализе крови видны снижение уровня гемоглобина ( $< 130$  г/л у мужчин,  $< 120$  г/л у женщин), уменьшение показателей среднего объема эритроцитов (MCV)  $< 80$  фл, MCH  $< 24$  пг, MCHC  $<$

$30$  г/дл. В мазке крови обнаруживают микро-, анизо- и пойкилоцитоз [8].

Следующим обязательным этапом в диагностике ЖДА является определение показателей обмена железа. При этом необходимо помнить о том, что ни один из них не может служить критерием диагностики ЖДА [9]. Все показатели обмена железа оцениваются в совокупности. Так, уровень сывороточного железа варьирует в зависимости от времени суток. Референсные значения сывороточного железа составляют  $11,0–28,0$  мкмоль/л у мужчин и  $8,0–26,0$  мкмоль/л у женщин. Но только на концентрацию сывороточного железа не стоит полагаться, так как этот показатель может быть снижен и при анемии хронических заболеваний (АХЗ), с которой чаще всего приходится разграничивать ЖДА [8].

***В настоящее время во всем мире отмечается высокая распространенность железодефицитной анемии. По данным МЗ РФ, за последние 20 лет частота анемии увеличилась более чем в 6 раз, среди них около 90% составляют железодефицитные***

Более надежными критериями служат уровень транспортного белка железа трансферрина (в норме содержание трансферрина составляет  $2,1–3,6$  г/л у мужчин и  $2,5–3,8$  г/л у женщин) и насыщение его железом ( $< 16\%$  – критерий ЖДА). Наконец, объем запаса железа отражает содержание ферритина (норма для мужчин –  $20–250$  мкг/л, для женщин –  $10–120$  мкг/л). Его снижение свидетельствует о наличии ЖДА или ЛДЖ, тогда как повышение не всегда отражает истинный объем запаса железа, поскольку ферритин является белком острой фазы и его уровень повышается при воспалительных и онкологических заболеваниях. При дифференциальной диагностике между ЖДА и АХЗ достаточно чувствительным критерием является уровень растворимых рецепторов трансферрина (sTfR). Эти белки расположены на поверхности клетки и помогают железу проникнуть в нее. Таким образом, при истинном железодефиците концентрация sTfR повышается, а при АХЗ – снижается или остается в норме. Кроме того, необходимо помнить, что ЖДА – финал выраженного железодефицита, при котором снижается эритропоэз и, как следствие, уменьшается содержание гемоглобина [8].

## ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Для лечения анемии используют в настоящее время ряд эффективных препаратов. Учитывая, что продолжительность лечения клинически выраженного дефицита железа при ЖДА у беременных составляет 3–5 мес., выбор приема препарата железа должен соответствовать определенным требованиям, в частности иметь широкий диапазон безопасности с минимальным риском случайной передозировки, хорошую переносимость при минимуме побочных эффектов [10].

Необходимо отметить, что эффективность лечения ЖДА беременных зависит не только от суточной дозы элементарного железа, но и от уровня эритропоэтина (ЭПО). При адекватном уровне ЭПО к началу лечения ЖДА эффективность лечения в 2,5 раза выше по сравнению с таковой у беременных с неадекватным уровнем [1].

В последние годы значительно расширился спектр препаратов железа, применяемых в России. Учитывая, что солевые препараты железа часто вызывают дозозависимые побочные эффекты, окрашивание эмали зубов, а главное, имеют неконтролируемую абсорбцию, представляет интерес изучение современных препаратов железа, основанных на водорастворимых макромолекулярных комплексах многоядерной гидроокиси железа (III) и частично гидролизованного декстрина (полимальтозы).

Результаты ряда рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что препараты, содержащие железо (III) гидроксид полимальтозат, характеризуется высокой эффективностью, вызывает значительно меньше побочных эффектов по сравнению с другими препаратами железа [10].

Железо в гидроксид-полимальтозном комплексе находится в связанном виде, подобном состоянию железа в ферритине. Комплекс стабилен и не расщепляется в обычных физиологических условиях, не выделяет железо в виде свободных ионов, по структуре сходен с естественными соединениями железа. Его молекула имеет большую молекулярную массу – 50 кД, которая настолько велика, что ее диффузия через мембраны слизистой оболочки кишечника приблизительно в 40 раз меньше, чем у гексагидрата железа (II). Комплекс состоит из центральной решетки, образованной ядрами трехвалентного железа, окруженной массой молекул полимальтозы. Он не обладает прооксидантными свойствами, которые могут приводить к окислению липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Кроме того, препарат не содержит декстранов, повышающих вероятность развития анафилактических реакций [11, 12]. Структура железа (III) гидроксид полимальтозата сходна с естественным соединением железа ферритином. Благодаря такому сходству железо (III) поступает из кишечника в кровь путем активного транспорта. Всосавшееся железо связывается с ферритином и хранится в организме, преимущественно в печени.

**Клинический опыт показывает, что пероральные препараты железа, особенно его простые соли, вызывают неприятные побочные явления, включающие тошноту, боли в животе, диарею и запор**

Затем в костном мозге оно включается в состав гемоглобина, абсорбируется преимущественно в двенадцатиперстной и тощей кишке посредством обмена с железосвязывающими белками, находящимися в гастроинтестинальной жидкости и эпителии слизистой оболочки ЖКТ. Необходимо подчеркнуть, что из кишечника железо поступает в кровь только путем активного всасывания,

что объясняет невозможность передозировки препарата и интоксикации в отличие от простых солей железа. Невсосавшаяся часть железа выводится из организма с калом [13]. Важно отметить, что проведенные исследования доказали отсутствие влияния препаратов с железом (III) гидроксид полимальтозат на репродуктивную функцию и состояние плода [18]. Контролируемые исследования с участием беременных женщин подтвердили вышесказанное [13].

**Эффективность лечения ЖДА беременных зависит не только от суточной дозы элементарного железа, но и от уровня эритропоэтина. При адекватном уровне ЭПО к началу лечения ЖДА эффективность лечения в 2,5 раза выше по сравнению с таковой у беременных с неадекватным уровнем**

Клинический опыт показывает, что пероральные препараты железа, особенно его простые соли, вызывают неприятные побочные явления, включающие тошноту, боли в животе, диарею и запор. Фармакокинетические и клинические исследования, проведенные с применением железа (III) гидроксид полимальтозат, показали, что компоненты пищи и другие лекарства не снижают биодоступность железа [13]. В настоящее время железо (III) гидроксид полимальтозат включен в протокол ведения больных ЖДА, утвержденный Минздравом России. Согласно указанному документу, продолжительность лечения клинически выраженного дефицита железа (ЖДА) составляет три – пять месяцев до нормализации уровня гемоглобина. После этого прием препарата следует продолжить в дозировке для лечения латентного дефицита железа в течение еще нескольких месяцев, а для беременных – минимум до родов для восстановления запасов железа. Продолжительность терапии латентного дефицита железа составляет один-два месяца.

Лечение ЖДА всегда длительно, а эффективность напрямую зависит от переносимости препарата пациентом: хорошая переносимость обеспечивает высокую приверженность к лечению и, таким образом, увеличивает вероятность успеха терапии.

Кроме того, имеющееся разнообразие лекарственных форм железа (III) гидроксид полимальтозат, а также возможность приема один раз в сутки без привязки к приему пищи обеспечивают высокую комплаентность при лечении ЖДА, а также преемственность между стационарным и амбулаторным этапами лечения [8].

Таким образом, железо (III) гидроксид полимальтозат представляет собой современны антианемический препарат, обеспечивающий физиологические потребности организма в железе, а также максимальный терапевтический эффект и высокую безопасность при лечении железодефицитной анемии у беременных женщин и детей.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. с соавт. Клинические рекомендации «Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц». Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. 2012. /Serov VN, Burlev VA, Konovodova EN, et al. Clinical guidelines for diagnosis, prevention and treatment of iron deficiency in pregnant women and puerperas. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia. 2012.
2. Тютюник В.Л., Кан Н.Е., Михайлова О.И., Дубровина Н.В. Оценка эффективности терапии железодефицитной анемии у беременных препаратом Мальтофер. *Эффективная фармакотерапия*, 2017, 26: 4-11. /Tutyunnik VL, Kan NE, Mikhailova OI, Dubrovina NV. Evaluation of the effectiveness of IDA treatment in pregnant women with Maltofer. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2017, 26: 4-11.
3. Ловцова Л., Кузин В., Осипова Е. Клиническая эффективность и безопасность препарата мальтофер. *Врач*, 2013, 8: 56-58. /Lovtsova L, Kuzin V, Osipova E. Clinical efficacy and safety of maltofer. *Vrach*, 2013, 8: 56-58.
4. Колосова Н.Г., Баяндина Г.Н., Машукова Н.Г., Геппе Н.А. Обмен железа в организме и пути коррекции его нарушений. *Трудный пациент*, 2011, 9(8-9). /Kolosova NG, Bayandina GN, Mashukova NG, Geppe NA. Iron metabolism and ways to correct its disorders. *Trudny Patsient*, 2011, 9 (8-9).
5. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: изд-во журнала StatusPraesens, 2011: 191-201. /Radzinsky VE. Obstetric aggression. M.: Status-Praesens journal publisher, 2011: 191-201.
6. Таюпова И.М. *Вестник СулГУ. Медицина*, 2013, 3(17): 39-42. /Таюпова ИМ. *Vestnik SurGU. Meditsina*, 2013, 3 (17): 39-42.
7. Верткин А.Л., Годулян О.В., Городецкий В.В., Скотников А.С. Железодефицитная анемия и выбор препарата для ее коррекции. *РМЖ*, 2010, 18(5): 260-264. /Vertkin AL, Godulyan OV, Gorodetsky VV, Skotnikov AS. Iron deficiency anemia and the choice of the drug for its correction. *RMJ*, 2010, 18 (5): 260-264.
8. Ховасова Н.О., Ларюшкина Е.Д. Железодефицитная анемия и латентный дефицит железа в практике терапевта: диагностика и лечение. *Амбулаторный прием*, 2015, 1(1): 6-9. /Khovasova NO, Laryushkina ED. Iron deficiency anemia and latent iron deficiency in the practitioner practice: diagnosis and treatment. *Ambulatory Priem*, 2015, 1 (1): 6-9.
9. Струтынский А.В. Железодефицитные анемии в практике врача-терапевта: диагностика и лечение. *Фарматека*, 2012, 13. URL: <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/8535> (дата обращения – 15.01.2015). /Strutytsky AV. Iron deficiency anemia in the practitioner practice: diagnosis and treatment. *Pharmateca*, 2012, 13. URL: <http://www.pharmateca.ru/en/archive/article/8535> (accessed day is January 15, 2015).
10. Шурпяк С.А. Гидроксид-полимальтозный комплекс трехвалентного железа (мальтофер) в лечении и профилактике анемий во время беременности, лактации и в ранний послеоперационный период. *Здоровье женщины*, 2013, 6(82): 58. /Shurpyak SA. Hydroxide-polymaltose complex of ferric iron (maltofer) in the treatment and prevention of anemia during pregnancy, lactation and in the early postoperative period. *Zdorovye Zhenshchiny*, 2013, 6 (82): 58.
11. ACOG Practice Bulletin No. 95: anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2008, 112(1): 201-208.
12. Van den Broek NR, Letsky EA. Etiology of anemia in pregnancy in south Malawi. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72(1): 247S-256S.
13. Городецкий В.В., Годулян О.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия: лечение и диагностика. Методические рекомендации. М.: Медпрактика-М, 2005. /Gorodetsky VV, Godulyan OV. Iron deficiency and iron deficiency anaemia: treatment and diagnosis. Guidelines. M.: Medpraktika-M, 2005.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Жорова Вероника Евгеньевна** – студентка 5-го курса, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Хилькевич Елена Григорьевна** – д.м.н., профессор хирургического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

## В РОССИИ ПОЯВИЛСЯ ПРОФСТАНДАРТ ДЛЯ СИДЕЛОК

Ассоциация медицинских сестер России разработала профессиональный стандарт для сиделок, который приводит к единообразию обучения и выполнения трудовых обязанностей специалистов этой сферы. Сиделка должна наблюдать за состоянием здоровья клиента, следить за своевременным приемом лекарств, правильно организовать прием пищи, оказывать помощь при проведении гигиенических процедур. Если сиделка находится рядом с нуждающимся целый день, то она должна погулять с ним, разнообразить будни и тактично вести беседы; соблюдать морально-этические нормы и правила поведения, потому что люди бывают разной культуры и вероисповедания. К трудовым функциям сиделки, кроме того, относится приготовление еды, мытье посуды, содержание жилья в чистоте, вынос мусора, стирка белья. Еще одно обязательное требование к сиделкам – это знание основ оказания первой помощи, при этом медицинского образования не требуется.

## СИСТЕМА ОМС МОЖЕТ ПЕРЕЙТИ НА ВЕРТИКАЛЬНУЮ МОДЕЛЬ УПРАВЛЕНИЯ

Минздрав подготовил законопроект, предусматривающий централизацию системы обязательного медицинского страхования (ОМС) и переподчинение территориальных органов Федеральному фонду ОМС с июня 2019 г.

В новом законопроекте Минздрав предлагает исключить возможность передавать субъекту полномочия территориальных фондов ОМС, «одновременно устанавливается вертикаль управления системой обязательного медицинского страхования с изменением организационно-правового статуса территориальных фондов, которые становятся подведомственными организациями, создаваемыми Федеральным фондом ОМС в субъектах РФ».

На сегодняшний день территориальные фонды ОМС подчинены региону, из-за чего возникает разница в тарифах на оказание одного и того же вида медицинской помощи. Сейчас размер тарифа в каждом субъекте определяет региональная комиссия по разработке программы ОМС.



# СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РАЦИОНАЛЬНОЙ ВИТАМИНОТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Недостаточность питательных веществ в организме является актуальной проблемой современного здравоохранения. По данным ВОЗ, более чем у 2 млрд людей отмечается дефицит основных витаминов и минералов, в частности витамина А, йода, железа и цинка [1]. Наибольшую опасность гиповитаминозы, а также гипозлементозы представляют в период беременности и лактации, способствуя развитию невынашивания беременности, задержке внутриутробного развития плода, материнской смертности, осложнениям в родах, инфекционной патологии и неблагоприятному течению неонатального периода.

**Цель исследования:** оценка эффективности витаминно-минерального комплекса в коррекции нутритивного статуса пациенток в период гестации. **Материалы и методы исследования:** проведено клинико-лабораторное обследование и лечение 33 беременных, госпитализированных в отделение гинекологии с угрозой прерывания различного генеза. Всем пациенткам в дополнение к общеклиническому обследованию проводилось определение концентрации фолиевой кислоты и витамина Е в плазме крови, играющих ключевую роль в эмбриогенезе. Всем беременным, помимо терапии, направленной на пролонгирование беременности, проводилась нутрициальная поддержка поливитаминным препаратом. **Результаты исследования:** за время наблюдения состояние беременных значительно улучшилось: купировались признаки угрозы прерывания беременности, исчезли жалобы на слабость, утомляемость и нарушение сна. У всех пациенток отмечено достоверное увеличение концентрации фолиевой кислоты в плазме крови после проведенного лечения.

*Ключевые слова:* гиповитаминоз, беременность, витаминно-минеральный комплекс.

A.Z. KHASHUKOVA, M.I. AGAEVA, K.A. ERMILOVA, G.G. MOSESVILI

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia

## MODERN POSSIBILITIES OF RATIONAL VITAMIN THERAPY IN PREGNANT WOMEN

Insufficient nutrition is an urgent problem of modern healthcare. According to WHO, more than 2 billion people suffer from essential vitamin and mineral deficiencies, in particular vitamin A, iodine, iron and zinc [1]. The hypovitaminosis, as well as hypoelementosis pose the greatest threat to pregnancy and lactation, contributing to the development of miscarriages, intrauterine growth restriction, maternal mortality, labor complications, infectious pathology and adverse course of the neonatal period.

**Objective of the study:** evaluation of the efficacy of the vitamin and mineral complex in correcting the nutritional status of patients during gestation. **Materials and methods of the study:** 33 pregnant women with threatened miscarriage of various genesis, who were admitted to the department of gynaecology, underwent a clinical and laboratory examination and treatment. In addition to the general clinical examination, all patients were assessed for plasma vitamin E and folic acid concentrations, which play a key role in embryogenesis. In addition to therapy aimed at prolonging pregnancy, all pregnant women received nutritional support in the form of a multivitamin drug. **Results of the study:** During the observation period, the condition of pregnant women improved significantly: signs of threatened miscarriage were eliminated, complaints of weakness, fatigue and sleep disturbance disappeared. All patients showed significantly higher plasma vitamin E and folic acid concentrations after the treatment.

*Keywords:* hypovitaminosis, pregnancy, vitamin and mineral complex.

**В** современных условиях при обычном питании развитие дефицита микронутриентов неизбежно: так, по данным ВОЗ, более чем у 2 млрд людей отмечается дефицит основных витаминов и минералов, в частности витамина А, йода, железа и цинка [1]. Из года в год отмечается тенденция нарастания и повсеместного распространения гипозлементозов (дефицит магния, йода, железа и др.) и гиповитаминозов (дефицит витаминов А, В, D и др.) [1]. Наибольшую опасность дефицит питательных веществ представляет в период беременности. Снижение количества необходимых микронутриентов может привести к срыву компенсаторно-приспособительных возможностей матери и плода, тем самым увеличивая частоту патологии беременности, преждевременных родов, а также врожденных пороков развития (ВПР). Во время беременности возрастает суточная потребность организма в витаминах и минеральных веществах на 30–50%, при этом у 60–70% женщин, состо-

ящих на учете по беременности, определяется недостаток витаминов и микроэлементов [2].

По данным ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», в настоящее время в РФ практически нет беременных, адекватно обеспеченных всеми витаминами и микроэлементами: недостаток витаминов группы В выявляется у 20–100% беременных, витамина С – у 70–80%, недостаток каротиноидов и фолатов – у более чем 40% обследованных, полигиповитаминозы имели место в 70–80% наблюдений [2]. Также среди беременных широко распространен алиментарный дефицит магния, кальция, железа, йода, селена, цинка. Основной причиной массового дефицита микронутриентов является неправильное питание: в РФ имеются целые регионы, эндемичные по нехватке различных витаминов и микроэлементов [3]. При этом развитие недостаточности микронутриентов возможно и при сбалансированном рационе, вследствие дефекта ферментативных систем и нарушения абсорбции питательных веществ в тонком кишечнике [2].

Длительное время считалось, что при беременности наибольшую опасность представляет дефицит фолиевой кислоты, витамина Е и йода, приводящий в большинстве случаев к прерыванию беременности и к ВПР плода. Однако в свете последних достижений фундаментальной науки и доказательной медицины ясно, что нормальное развитие плода и физиологическое течение беременности невозможно в условиях дефицита незаменимых микронутриентов, которые включают 20 основных витаминов и микроэлементов [4].

Известно, что дефицит витаминов группы А приводит к нарушению цветового и ночного зрения и к повышению риска инфекционно-воспалительных заболеваний, дефицит цинка – к эмбриональной смерти плода, дефицит кальция – к остеопеническому синдрому, преэклампсии, артериальной гипертензии, дефицит витаминов группы В – к поражению центральной нервной системы и к макросомии плода [5, 6]. Также известно, что высокий риск развития ВПР плода может быть ассоциирован с дефицитом любого витамина, например, нехватка рибофлавина оказывает не менее значимое влияние на различные спектры развития эмбриона и плода, чем дефицит фолатов или витамина Е [7]. Дефицит тиамина (В1), рибофлавина (В2), ниацина (В3, РР), пиридоксина (В6), миоинозитола (В8), фолатов (В9) и цианокобаламина (В12) нарушает процессы роста тканей и также отрицательно сказывается на развитии плода [7, 8].

Биологическая роль витаминов и минералов в организме крайне важна и опосредована их участием в метаболических процессах путем активирования ферментных систем, гомонов и ряда белков. Правительство России, обеспокоенное ухудшающейся ситуацией с микронутриентами, приняло соответствующее постановление №419 о необходимости коррекции дефицита йода и других микронутриентов (приказ МЗ СР РФ №444 от 14.12.1999) [9]. Также необходимость витаминотерапии в период беременности регламентирована «Руководством по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии» в рамках национального проекта «Здоровье» МЗ РФ от 01.01.2006 [10].

В последние годы на отечественном фармакологическом рынке представлено большое количество витаминно-минеральных комплексов (ВМК) для проведения витаминотерапии на этапах прегравидарной подготовки, а также в период беременности и лактации. При выборе ВМК необходимо руководствоваться составом препарата, дозировкой и совместимостью его компонентов, доступностью применения, переносимостью, наличием побочных эффектов и возможностью применения в период гестации.

ВМК должен включать все компоненты, необходимые во время беременности.

*Цель исследования:* оценка эффективности витаминно-минерального комплекса в коррекции нутритивного статуса пациенток в период гестации.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клинико-лабораторное обследование 33 пациенток во втором триместре гестации (13–20

недель), средний возраст которых составил  $23,0 \pm 3,5$  года. В исследовательскую когорту были выбраны пациентки, госпитализированные в отделение гинекологии с угрозой прерывания беременности различного генеза. В дополнение к общеклиническому обследованию всем пациенткам проводилась высокоэффективная жидкостная хроматография для определения концентрации фолиевой кислоты и витамина Е в плазме крови. Исследование уровня концентрации фолиевой кислоты и витамина Е проводилось трехкратно: до начала терапии и спустя 14 и 30 дней от начала приема ВМК (применялся Минисан® Мультивитамин Мама). Прием ВМК осуществлялся в комплексе с терапией, направленной на пролонгирование беременности (спазмолитики, антиоксиданты, гормоны), в соответствии с рекомендациями по применению (по 1 таблетке 1 раз в день с приемом пищи, продолжительность приема – 90 дней).

Статистическую обработку полученных данных проводили пакетом статистических программ Statistica 8.0 с вычислением средней арифметической (М), медианы (МЕ) стандартного отклонения (SD), доверительного интервала (ДИ) для разности параметрических показателей. Достоверными считали различия параметрических показателей при  $p < 0,05$ .

*Результаты и обсуждение.* На момент поступления у всех пациенток регистрировались жалобы на тянущие боли внизу живота, общую слабость, высокую утомляемость, нарушение сна и частые головные боли. Изучение витаминной насыщенности до лечения показало, что уровни концентрации фолиевой кислоты и витамина Е до приема ВМК соответствовали нижней границе нормативных значений (табл.).

За две недели проведенной комплексной терапии состояние пациенток значительно улучшилось: купировались симптомы угрозы прерывания беременности, повышение работоспособности имело место у 74,1% пациенток, 59,3% обследованных отмечали исчезновение утомляемости, слабости, снизилась частота жалоб на плохой сон и депрессивное состояние (рис. 1). Ни одна из наблюдаемых женщин не отметила неблагоприятного воздействия ВМК на моторику желудочно-кишечного тракта.

Анализ динамики уровня витаминов в плазме крови через две недели после начала приема ВМК позволил выявить увеличение концентрации фолиевой кислоты, составляя  $8,5 \pm 1,3$  нг/мл, данные различия являются статистически значимыми –  $p < 0,05$  (рис. 2).

Промежуточный анализ изменений концентрации витамина Е в плазме крови до и после приема ВМК не имел достоверных различий, несмотря на то, что на фоне

**Таблица. Исходные уровни концентрации фолиевой кислоты и витамина Е в плазме крови обследованных беременных**

Показатели	Нормативные значения	Уровни концентрации до лечения
Фолиевая кислота	5,3–14,4 нг/мл – норма	$6,8 \pm 2,3$ нг/мл
Витамин Е	12–42 мкмоль/л – норма	$13,5 \pm 1,3$ мкмоль/л

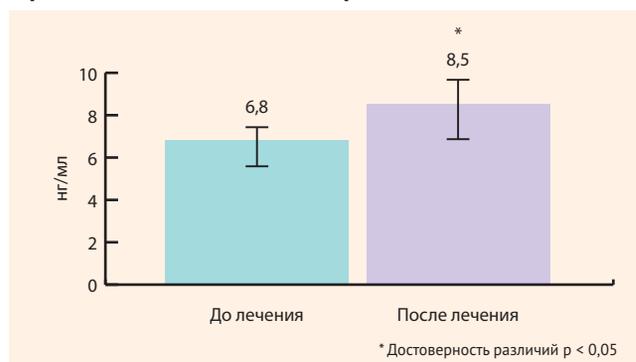
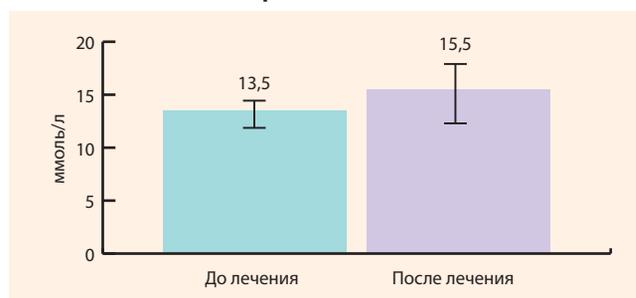
**Рисунок 1.** Динамика изменения жалоб после проведенной терапии

приема препарата отмечалась тенденция к увеличению уровня витамина Е, составляя  $15,5 \pm 1,5$  мкмоль/л (рис. 3).

При контрольном изучении уровней концентрации витамина Е и фолиевой кислоты в плазме крови спустя 30 дней приема ВМК отмечено достоверное увеличение концентрации данных витаминов, составляя  $11,3 \pm 3,1$  нг/мл и  $18,3 \pm 2,1$  мкмоль/л соответственно. При сопоставлении данных значений с исходными показателями определяются статистически достоверные различия –  $p < 0,05$ .

За время наблюдения все пациентки отметили субъективное улучшение самочувствия, при этом побочных эффектов и аллергических реакций препарата не зарегистрировано. Дальнейшее ведение пациенток после выписки осуществлялось в женской консультации по месту жительства, у всех обследованных отмечено физиологическое течение беременности. При анализе истории родов выявлено, что все пациентки родоразрешены в срок, двум (6,0%) беременным произведено кесарево сечение в плановом порядке, показанием к оперативному родоразрешению явилось наличие неполноценного рубца на матке. Средняя масса новорожденных среди обследованных составила  $3392,5 \pm 97,8$  г, а оценки по шкале Апгар достигали 8–9 баллов, врожденных пороков развития не выявлено.

Таким образом, витаминно-минеральные комплексы могут быть рекомендованы для микронутриентной коррекции и терапии гиповитаминозов и гипозлементозов у беременных. Важную роль витаминотерапия выполняет на этапах прегравидарной подготовки за счет возможности периконцепционной профилактики дефицита витаминов и минералов в процессе гестации [12].

**Рисунок 2.** Промежуточные значения концентрации фолиевой кислоты в плазме крови**Рисунок 3.** Промежуточные значения концентрации витамина Е в плазме крови

Несмотря на отсутствие доказательной базы о возможности терапии функциональной астении (слабость, повышенная усталость) поливитаминными препаратами, ряд пациенток отмечают снижение чувства общей слабости и повышение работоспособности на фоне приема ВМК, что может быть связано с тем, что большинство витаминов и минералов являются кофакторами биохимических процессов, лежащих в основе общего пути катаболизма, ключевым моментом которого является выделение и аккумуляция энергии.

Коррекция нутритивного статуса беременных является результатом комплекса мероприятий, включающих сбалансированность рациона и прием ВМК с оптимальным содержанием микронутриентов. Гармоничное применение всех возможных резервов микронутриентной поддержки беременности является практическим воплощением гуманного подхода к здоровью матери и ребенка.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012: 277-282. /Obstetrics. National guideline. Edited by Ailamazyan EK, Serov VN, Radzinsky VE, Savelieva GM. Moscow: GEOTAR-Media, 2012: 277-282.
2. Анчеева И.А. Инструменты скрининга для выявления латентного железодефицита у беременных. *Современная медицина: актуальные вопросы*, 2013, 22: 6-10. /Ancheeva IA. Screening for latent iron deficiency in pregnant women. *Sovremennaya Meditsina: Aktualnye Voprosy*, 2013, 22: 6-10.
3. Витамины и минералы в современной клинической медицине. Возможности лечебных и профилактических технологий. Под ред. О.А. Громовой, Л.С. Намазовой. М., 2003. 56 с. Vitamins and minerals in modern clinical medicine. The possibilities of therapeutic and preventive technologies. Edited by Gromova OA, Namazova LS. M., 2003. 56 p.
4. Громова О.А., Керимкулов Н.В., Гришина Т.Р. и др. Положительные и отрицательные взаимодей-

- ствия микронутриентов и роль витаминно-минеральных комплексов для развития беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2012, 11(2): 63-70. /Gromova OA, Kerimkulov NV, Grishina TR et al. Positive and negative interactions of micronutrients and the role of vitamin-mineral complexes in pregnancy. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*, 2012, 11 (2): 63-70.
- Кан Н.Е., Балушкина А.А. Рациональная терапия железодефицитной анемии у беременных. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*, 2012, 6: 38-43. /Kan NE, Balushkina AA. Rational therapy of iron deficiency anemia in pregnancy. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Akusherstvo i Ginekologiya*, 2012, 6: 38-43.
  - Прилепская В.Н., Короткова Н.А. Применение витаминно-минеральных комплексов при подготовке к зачатию, во время беременности и после родов. *Эффективная фармакотерапия*, 2013, 51: 24-28. /Prilepskaya VN, Korotkova NA. The use of vitamin-mineral complexes during preparation for conception, pregnancy and after childbirth. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2013, 51: 24-28.
  - Савченко Т.Н., Агаева М.И., Дергачева И.А. Микронутриенты и беременность. *РМЖ*, 2016, 15: 1005-1008. /Savchenko TN, Agaeva MI, Dergacheva IA. Micronutrients and pregnancy. *RMJ*, 2016, 15: 1005-1008.
  - Коровина Н.А., Подзолкова Н.М., Захарова И.Н., Скворцова М.Ю., Малова Н.Е. Особенности питания беременных и женщин в период лактации (руководство для врачей). М.: ИД «Медпрактика – М», 2004, 64 с. /Korovina NA, Podzolokova NM, Zakharova IN, Skvortsova MYu, Malova NE. Features of nutrition of pregnant women and women during lactation (a guide for doctors). Moscow: Medpraktika-M Publishing House, 2004, 64 p.
  - Луценко Н.Н. Поливитаминные и минеральные комплексы как неотъемлемая часть рационального питания женщины до, во время и после беременности. *РМЖ*, 2006, 12(13). /Lutsenko NN. Multivitamins and minerals as an integral part in the rational nutrition of women before, during and after pregnancy. *RMJ*, 2006, 12 (13).
  - Подзолкова Н.М. и соавт. Опыт применения комплексного препарата «Элевит пренаталь» у беременных с заболеваниями щитовидной железы. *Гинекология*, 2004, 6(3): 147-150. /Podzolokova, et al. Experience in using complex preparation Elevit prenatal in pregnant women with thyroid gland diseases. *Ginekologiya*, 2004, 6 (3): 147-150.
  - Серов В.Н. Рациональная витаминотерапия у беременных. Методические рекомендации для врачей акушеров – гинекологов и врачей общей практики. М., 2007. 32 с. / Serov VN. Rational vitamin therapy in pregnant women. Methodical recommendations for obstetricians - gynecologists and general practitioners. M., 2007. 32 p.
  - Хашукоева А.З., Дугиева М.З., Ильина И.Ю., Кузнецова О.В., Бурденко М.В., Сухова Т.Н., Урманова Е.Н. Витаминно-минеральные комплексы: подготовка к беременности, течение беременности, влияние на плод. *Акушерство и гинекология*, 2016, 9: 126-131. /Khashukoeva AZ, Dugieva MZ, Ilina IYu, Kuznetsova OV, Burdenko MV, Sukhova TN, Urmanova EN. Vitamin-mineral complexes: preparation for pregnancy, gestation course, influence on the fetus. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2016, 9: 126-131.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Хашукоева Асият Зульчиловна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

**Агаева Мадина Ильясовна** – к.м.н., сотрудник кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

**Ермилова Кристина Андреевна** – сотрудник кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

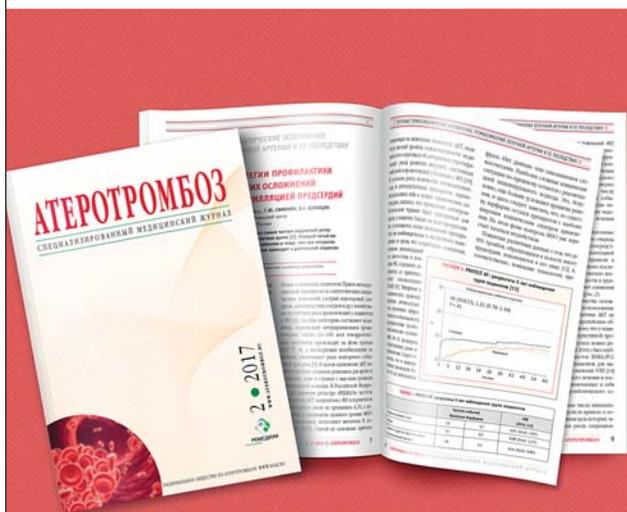
**Мосешвили Гульнара Григорьевна** – врач-гинеколог отделения ОСП, Российский геронтологический НКЦ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

Рекомендован ВАК РФ

# АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

[www.aterotromboz.ru](http://www.aterotromboz.ru)

• НОВОСТИ  
• АРХИВ ВЫПУСКОВ

**РЕМЕДИУМ**  
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,  
[remedium@remedium.ru](mailto:remedium@remedium.ru)

# ПРОФИЛАКТИКА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Проживание в больших городах, экологически неблагоприятный фон, курение во время беременности ассоциированы с увеличением числа таких осложнений, как преждевременные роды, задержка внутриутробного роста плода, мертворождение и низкий вес при рождении. Патогенетические механизмы данных осложнений включают в себя оксидативный стресс, борьба с которым возможна путем введения в ежедневный рацион беременной женщины витаминных добавок, обладающих антиоксидантным действием. Курильщики имеют более низкий уровень содержания в сыворотке крови таких важных антиоксидантов, как витамины Е, С и омега-3 жирные кислоты. Добавка витаминных комплексов, содержащих омега-3 жирные кислоты, у беременных, проживающих в больших мегаполисах, неблагоприятных экологических регионах и/или злоупотребляющих табакокурением, несет профилактический эффект и может снижать риск реализации преждевременных родов и задержки роста плода среди данной когорты пациентов.

**Ключевые слова:** задержка роста плода, омега-3 жирные кислоты, витаминные добавки, курение, преждевременные роды, злоупотребление табаком.

N.A. LOMOVA, Z.V. KHACHATRYAN, D.A. MANTROVA, A.A. KHACHATURYAN, N.E. KAN, V.L. TYUTYUNNIK

Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

PREVENTION OF FETAL GROWTH RESTRICTION IN PREGNANCY

Living in large cities, environmentally unfriendly background, smoking during pregnancy are associated with increasing number of complications, such as premature birth, intrauterine growth restriction, stillbirth and low birth weight. Pathogenetic mechanisms of these complications include oxidative stress, which can be combated by adding vitamin supplements with antioxidant activity to the daily routine of a pregnant woman. Smokers have a lower serum level of such important antioxidants as vitamins E, C and omega-3 fatty acids. The additional intake of vitamin complexes containing omega-3 fatty acids by pregnant women living in large megacities, adverse ecological regions and/or abusing smoking, has a preventive effect and can reduce the risk of premature delivery and fetal growth restriction among this cohort of patients.

**Keywords:** fetal growth restriction, omega-3 fatty acids, vitamin supplements, smoking, premature birth, tobacco abuse.

Проживание в больших городах, экологически неблагоприятный фон, курение во время беременности ассоциированы с увеличением числа таких осложнений, как преждевременные роды, задержка внутриутробного роста плода, мертворождение и низкий вес детей при рождении. Патогенетические механизмы данных осложнений включают в себя развитие оксидативного стресса, борьба с которым возможна путем введения в ежедневный рацион беременной женщины витаминных добавок, обладающих антиоксидантным действием [1, 2].

При нормальном функционировании клетки скорости образования и удаления активных форм кислорода (АФК) относительно постоянны. Механизм поддержания окислительно-восстановительного баланса основан на запуске сигнального каскада, чувствительного к АФК, что приводит к увеличению экспрессии антиоксидантных ферментов. Запуск окислительно-восстановительной сигнализации происходит при нарушении баланса либо при нарушении концентрации АФК. Если первое увеличение АФК относительно мало, клетка компенсирует его и возвращает систему в прежнее сбалансированное состояние. Хронический метаболический сдвиг в результате устойчивого дисбаланса между оксидантами и антиоксидантами называется

окислительным стрессом [2]. Он сопровождается более сотни заболеваний (атеросклероз, сахарный диабет и др.), являясь одним из факторов старения. «Плацентарный» оксидативный стресс вносит вклад во многие осложнения беременности, включая самопроизвольный аборт, преэклампсию и преждевременные роды [1–3]. Общеизвестно, что АФК могут индуцировать спектр изменений, следующих от гомеостатической индукции ферментов к апоптотической клеточной гибели. Нарушение баланса между системами генерации АФК, локализованными преимущественно во внутренней мембране и матриксе митохондрий, и защитными антиоксидантными системами приводит к хроническому повышению уровня АФК в клетках и тканях. Долговременное воздействие АФК на клетки и ткани организма приводит к нарушению тканевого гомеостаза, дисфункции тканей и органов, системным нарушениям на уровне целого организма [2].

Омега-3 жирные кислоты представляют собой полиненасыщенные жирные кислоты, которые играют важную роль в антиоксидантной защите организма. Потребление в составе витаминных добавок дополнительного количества жирных кислот омега-3 вызывает кардиопротекторный эффект, является безопасным и практически не несет побочных эффектов [4].

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), принадлежащие к числу незаменимых факторов питания, стали предметом значительного внимания исследователей и специалистов как в нашей стране, так и за рубежом. За последние два десятилетия были накоплены данные, указывающие на важную роль этих соединений в нормальном развитии и поддержании баланса между физиологическими и патологическими процессами в организме. В клетках и тканях ПНЖК встречаются не в свободном состоянии, а в ковалентно связанной форме в составе липидов различных классов: триацилглицеролов (триглицеридов), фосфоглицеридов (фосфолипидов), кардиолипина, сфинголипидов, эфиров стеролов и жирных кислот (например, эфиры холестерина, восков). Являясь компонентами липидов, ПНЖК выполняют ряд важных функций. ПНЖК в составе фосфолипидов и других сложных липидов выполняют важную пластическую функцию, входя в состав биомембран. ПНЖК длиной 20 углеродных атомов (эйкозаноые) служат предшественниками семейств регуляторных веществ – эйкозаноидов, к которым относятся простагландины, тромбоксаны и лейкотриены. Способность синтезировать некоторые ПНЖК, состоящие из 18 углеродных атомов и содержащие две и три двойные связи, клетки животных и человека утратили. Эти ПНЖК – линолевая (18:2) и  $\alpha$ -линоленовая (18:3) являются поэтому незаменимыми или эссенциальными для человека и должны поступать с пищей, поскольку именно эти ПНЖК являются пред-

шественниками двух больших семейств длинноцепочечных ПНЖК (ДЦ ПНЖК)  $\omega$ -6 (линолевая) и  $\omega$ -3 ( $\alpha$ -линоленовая кислота), выполняющих в организме очень важные функции – пластическую и регуляторную.

Омега-3 ПНЖК – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) играют важную роль в обеспечении жизнедеятельности человеческого организма. Омега-3 ПНЖК формируют адекватную ответную реакцию клеток организма на действие внешних патогенных факторов, регулируют липидный обмен, предупреждают развитие воспаления, образование тромбов, нарушения сердечного ритма.

Свободные ЭПК и ДГК являются важными структурными компонентами клеточных мембран; они модифицируют – ингибируют функции трансмембранных ионных каналов всех органов и тканей (головного мозга, зрительного анализатора и др.). ЭПК усиливает эффективность антиоксидантных систем организма, нормализует процессы транспорта липидов в кровяном русле, репарацию клеточных мембран, активацию иммунокомпетентных клеток, способствует улучшению всасывания жиров в желудочно-кишечном тракте. ЭПК способствует нормализации состояния при гиперлипотеинемиях, гипертонической болезни, склонности к тромбозам, сахаром диабете, бронхиальной астме, кожных заболеваниях и иммунодефицитных состояниях. ДГК в первую очередь накапливается в мембранных структурах головного мозга и репродуктивной системы.

www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

105082,  
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425  
факс: 8 495 780 3426  
remedium@remedium.ru

Образующийся из омега-3 ПНЖК простаглицлин 3 (ПЦ3) оказывает вазодилатирующий эффект и снижает артериальное давление, тромбоксан 3 (ТК3) – выраженный антиагрегационный эффект, лейкотриен 5 серии (ЛТ5) – выраженный противовоспалительный эффект. Таким образом, эйкозаноиды, синтезируемые из омега-3 ПНЖК, обладают противовоспалительным и антитромботическим действием, способностью регулировать тонус сосудов [5].

Результаты большого числа исследований, проведенных на протяжении последних двадцати лет, дают основание применять омега-3 ПНЖК для лечения и профилактики таких патологических состояний у беременных, как привычное невынашивание, преждевременные роды, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, в лечении послеродовых депрессий [4, 6].

***Содержащиеся в табачном дыме оксид углерода и никотин влияют на внутриматочный рост плода за счет уменьшения способности гемоглобина к доставке кислорода либо вследствие спазма маточных артерий и нарушений в связи с этим плацентарной перфузии. Вдыхание табачного дыма независимо от содержания никотина приводит к выраженной гипоксии плода***

Курильщики имеют более низкий уровень содержания в сыворотке крови таких важных антиоксидантов, как витамины Е, С и омега-3 жирные кислоты, поскольку курение оказывает ингибирующее действие на метаболизм, биодоступность и абсорбцию омега-3 жирных кислот [7, 8]. На сегодняшний день доказана роль курения во время беременности в реализации различных ее осложнений, а также низкий вес детей при рождении и более высокий уровень перинатальной смертности [9]. Несмотря на это, от 5–25% женщин во всем мире продолжают курить во время беременности.

Диагноз фетального табачного синдрома можно поставить в следующих случаях: курение 5 сигарет в день и более в течение беременности; артериальная гипертензия во время беременности (диагноз «преэклампсия» был исключен); симметричное замедление роста плода в 37 нед. (масса тела при рождении менее 2500 г, индекс отношения массы (г) к длине (см) – более 2,32), исключены врожденные аномалии развития, инфекции. Исследование, проведенное в Норвегии S. Nilsen и соавт. (1984), показало, что у женщин, выкуривающих более 10 сигарет в день, рождаются дети с массой тела в среднем на 327 г меньше и длиной на 1,2 см меньше, чем у некурящих. Оказалось, что курение оказывает влияние на массу плаценты, уменьшая ее в среднем на 52 г. Развитие плода у курящих матерей снижено и по многим другим параметрам (длина тела, окружность головы и грудной клетки). Анализ материалов, полученных в канадском городе Онтарио, показал, что число новорожденных с массой тела менее 2500 г было больше на 52% у женщин,

куривших менее 1 пачки сигарет в день, и на 130% у женщин, куривших 1 пачку и более в день, по сравнению с некурящими женщинами. По разным данным, у курящих женщин недоношенные дети рождаются в 6,5–33,5% случаев, в то время как у некурящих – всего в 0,8–11,2% случаев. Данные J. King и соавт. (1984) убедительно доказали, что у курящих женщин в 2,2 раза чаще рождаются дети массой тела менее 2500 г. В целом масса тела детей, рожденных от курящих матерей, на 150–350 г меньше массы тела детей, рожденных от некурящих матерей.

Исследование воздействия витаминных добавок, содержащих в своем составе омега-3 жирные кислоты, на исходы беременности в группе женщин, проживающих в больших мегаполисах, неблагоприятных экологических регионах и/или продолжающих курить в период гестации, является перспективным [10, 11].

Нами были обследованы 58 беременных женщин на сроке гестации 22–36,6 нед. в возрасте от 19 до 40 лет с самопроизвольным выкидышем или преждевременными родами в анамнезе. Критерии исключения составляли врожденные пороки развития плода, потребление рыбьего жира ( $\geq 500$  мг/сут) за месяц до регистрации, использование антикоагулянтов, хроническая артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет, эпилепсия, заболевания щитовидной железы, ИЦН. Принимая во внимание ПР в анамнезе у включенных в исследование беременных, все они получали терапию прогестероном до 36 недель гестации. Все беременные получали витаминную добавку, содержащую омега-3 (1200 мг эйкозапентаеновой кислоты и 800 мг докозагексаеновой кислоты): в общей сложности 2000 мг омега-3 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот ежедневно.

У всех пациенток, включенных в исследование, в обязательном порядке уточнялся их статус курения в зависимости от количества выкуриваемых в день сигарет. В последующем все беременные были разделены на две подгруппы – курильщиков и некурящих. Количество курящих составило 19% ( $n = 11$ ).

В результате нашего исследования когорты беременных группы высокого риска реализации преждевременных родов дополнительный прием витаминных добавок с омега-3 жирными кислотами (2000 мг) был ассоциирован со снижением числа преждевременных родов и задержки роста плода у курящих матерей. Можно предположить, что механизм действия омега-3 жирных кислот среди курящих беременных заключался в изменении баланса простагландинов PGE2 и PGF2 $\alpha$  и простаглицлина (PGI2). Снижение уровня омега-3 жирных кислот ведет к повышению синтеза простагландинов PGE2 и PGF2 $\alpha$ , которые и являются триггерными факторами маточной активности [11, 12].

Имеются данные о том, что курение во время беременности отрицательно влияет также на состояние периферического кровообращения у женщин и способствует уменьшению респираторных движений плода. Содержащиеся в табачном дыме оксид углерода и никотин влияют на внутриматочный рост плода за счет уменьшения способности гемоглобина к доставке кислорода либо вслед-

ствие плазматочных артерий и нарушений в связи с этим плацентарной перфузии. Вдыхание табачного дыма независимо от содержания никотина приводит к выраженной гипоксии плода, обусловленной оксидом углерода, который свободно через плаценту матери проникает в кровь плода, связывает гемоглобин и образует карбоксигемоглобин. Концентрация карбоксигемоглобина в крови плода в среднем на 10–15% превышает его содержание в крови матери, что в первую очередь приводит к снижению парциального давления кислорода в артериальной крови плода, в среднем на 33,8%, и к росту насыщения артериальной крови углекислым газом, в среднем на 15,7%. Снижение массы плода у курящих матерей может быть связано с хронической гипоксией тканей плода, вызванной карбоксигемоглобином. Окислительный стресс, вызванный токсичным действием сигаретного дыма на организм беременной женщины и плода, нивелируется антиоксидантным эффектом витаминных добавок, включающих омега-3 жирные кислоты [12, 13]. Так

как курение во время беременности приводит к колоссальному снижению уровня омега-3 жирных кислот в сыворотке, введение витаминных добавок, усиленных данным компонентом, на небольшой выборке курящих матерей в нашем исследовании позволило получить достоверные результаты.

Таким образом, результаты исследования показывают, что ежедневная добавка омега-3 жирных кислот у беременных женщин, страдающих табакокурением, может способствовать снижению риска реализации преждевременных родов и задержки роста плода. Однако, несмотря на возросшие за последнее время возможности фармакологии, очевидным остается тот факт, что курение и планирование беременности – несовместимые вещи. Оба будущих родителя должны отказаться от негативной привычки как можно раньше.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Казанцева Е.В., Долгушина Н.В., Донников А.Е., Беднягин Л.А., Баранова Е.Е., Терешков П.П. Влияние пренатальной экспозиции бензапирена, стирола и формальдегида на массу тела при рождении в зависимости от полиморфизмов генов системы детоксикации. *Акушерство и гинекология*, 2016, 7: 68-78. / Kazantseva EV, Dolgushina NV, Donnikov AE, Bednyagin LA, Baranova EE, Tereshkov PP. Effect of prenatal exposure of benzapyrene, styrene and formaldehyde on birth weight, depending on the polymorphisms of the detoxification genes. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2016, 7: 68-78.
2. Высоких М.Ю., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Курчакова Т.А., Суханова Ю.А., Володина М.А., Тарасова Н.В., Цвиркун Д.В., Меджидова М.К., Арушанова А.Г. Диагностическая значимость определения содержания малонового диальдегида и активности каталазы при преждевременных родах. *Акушерство и гинекология*, 2017, 4: 62-67. / Vysokikh MYu, Tyutyunnik VL, Kan NE, Kurchakova TA, Sukhanova YuA, Volodina MA, Tarasova NV, Tsvirkun DV, Medzhidova MK, Arushanova AG. Diagnostic significance of measurement of concentration of malonic dialdehyde and catalase activity in premature birth. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2017, 4: 62-67.
3. Curtin SC, Matthews TJ. Smoking Prevalence and Cessation Before and During Pregnancy: Data From the Birth Certificate, 2014. *Natl Vital Stat Rep*, 2016, 65: 1-14.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Серов В.Н. О профилактической, лечебной и избыточной дозе омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в прегравидарный период, во время беременности и кормления грудью. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*, 2014, 4(45): 28–36. / Gromova OA, Torshin IYu, Limanova OA, Serov VN. On the preventive, curative and excessive dose of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the pregravid period, during pregnancy and lactation. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Akusherstvo i Ginekologiya*, 2014, 4 (45): 28-36
5. Saccone G, Berghella V. Omega-3 supplementation to prevent recurrent preterm birth: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213: 135-40.
6. Kar S, Wong M, Rogozinska E, Thangaratnam S. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 198: 40-6.
7. Rabinovitz S. Effects of omega-3 fatty acids on tobacco craving in cigarette smokers: A double blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Psychopharmacol*, 2014, 28: 804-9.
8. Harper M, Thom E, Klebanoff MA, et al. Omega-3 fatty acid supplementation to prevent recurrent preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2010, 115: 234-42.
9. Freeman MP, Cohen LS, Mcinerney K. Omega-3 Fatty acids and gestational length in a high-risk psychiatric population due to psychiatric morbidity and medication exposure during pregnancy. *J Clin Psychopharmacol*, 2014, 34: 627-32.
10. Saccone G, Berghella V. Omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids to prevent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2015, 125: 663-72.
11. Imhoff-Kunsch B, Briggs V, Goldenberg T, Ramakrishnan U. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake during pregnancy on maternal, infant, and child health outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2012, 26(Suppl 1): 91-107.
12. Salvig JD, Lamont RF. Evidence regarding an effect of marine n-3 fatty acids on preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011, 90: 825-38.
13. Abramovici A, Gandlely RE, Clifton RG, et al. Prenatal vitamin C and E supplementation in smokers is associated with reduced placental abruption and preterm birth: a secondary analysis. *Bjog*, 2015, 122: 1740-7.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Ломова Наталья Анатольевна** – к.м.н., научный сотрудник акушерского отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

**Хачатрян Зарине Варужановна** – аспирант ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

**Мантрова Диана Алексеевна** – аспирант акушерского отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

**Хачатурян Анюта Ашотовна** – аспирант ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

**Кан Наталья Енкыновна** – д.м.н., заведующая акушерским отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

**Тютюнник Виктор Леонидович** – д.м.н., заведующий 1-м акушерским физиологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

# КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ВАГИЛАК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА У БЕРЕМЕННЫХ

**Цель:** оценка эффективности и безопасности применения пробиотика Вагилак® в профилактике и лечении дисбиоза влагалища у беременных.

**Материал и методы:** обследовано и пролечено 140 беременных, поступивших в акушерское наблюдательное отделение ГБУЗ МО МОНИИАГ в 36–39 недель гестации. Всем пациенткам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование. Пациентки были разделены на 2 группы: I – 60 беременных с установленным диагнозом «бактериальный вагиноз» (БВ) и II – 80 беременных, которым проводилась антибактериальная терапия по поводу обострения инфекционных экстрагенитальных заболеваний. Из 140 беременных 100 (60 – I группа и 40 – II группа) за 10–14 дней до родоразрешения был перорально назначен пробиотик Вагилак®: 60 – для лечения бактериального вагиноза, 40 – для профилактики дисбиоза влагалища на фоне системной антибиотикотерапии. Остальные 40 беременных из II группы пробиотик не получали, в связи с чем вторая группа была разделена на две подгруппы (IIa и IIб). Результаты: препарат проявил себя как пробиотик, способный восстанавливать вагинальную микрофлору после ее различных нарушений, поддерживать и сохранять равновесие микроорганизмов во влагалище, предупреждать расстройства, связанные с приемом антибиотиков. При родоразрешении через естественные родовые пути травматические повреждения тканей родового канала чаще встречались у пациенток, не получавших Вагилак®. У новорожденных от матерей, получавших Вагилак®, не было проявлений тяжелых форм инфекционно-воспалительных заболеваний.

**Заключение.** Проведенные исследования подтвердили, что лечение бактериального вагиноза у беременных пробиотиком Вагилак® было эффективным, не оказало отрицательного влияния на плод/ребенка; в группе с АВ и без кандидозный вульвовагинит не отмечен.

**Ключевые слова:** микроэкология влагалища, нормоценоз, бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, лактобактерии, системная антибиотикотерапия, пробиотики, препарат Вагилак.

S.V. NOVIKOVA, L.S. LOGUTOVA, M.A. IGNATYEVA

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, State Budgetary Healthcare Institution for Moscow Region  
CLINICAL EVALUATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF THE USE OF VAGILAC TO TREAT BACTERIAL VAGINOSIS IN PREGNANCY

**Objective:** evaluation of the efficacy and safety of the use of probiotic Vagilac® in the prevention and treatment of vaginal dysbiosis in pregnancy.

**Material and methods:** 140 pregnant women admitted to the Obstetric Probationary Ward of Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology of the Ministry of Health of Moscow at 36–39 weeks of gestation were examined and treated. All patients underwent complex clinical and laboratory examination. The patients were divided into 2 groups: I – 60 pregnant women with the established diagnosis of «bacterial vaginosis» (BV) and II – 80 pregnant women, who received antibacterial therapy due to exacerbation of infectious extragenital diseases. Of 140 pregnant women, 100 (60 from Group I and 40 from Group II) received oral probiotic Vagilac® for 10–14 days before delivery: 60 women to treat bacterial vaginosis, and 40 to prevent vaginal dysbiosis against the background of systemic antibiotic therapy. The remaining 40 pregnant women from Group II did not receive the probiotic, for which reason the second group was divided into two subgroups (IIa and IIb). **Results:** the drug has proved itself as a probiotic that is capable to restore vaginal microflora after various disorders, maintain and keep a healthy balance of bacteria that normally live in the vagina, prevent any disorders associated with antibiotic therapy. During vaginal delivery, traumatic injuries of the birth canal tissues were more common in patients who did not receive Vagilac®. The newborns who were born by the mothers who received Vagilac®, had no manifestations of severe forms of infectious and inflammatory diseases.

**The conclusion.** The conducted studies showed that the treatment of bacterial vaginosis in pregnant women with probiotic Vagilac® was effective, did not adversely affect the fetus/child; in the group with and without BV no candidiasis vulvovaginitis was detected.

**Keywords:** vaginal microecology, normocoenosis, bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, lactobacilli, systemic antibiotic therapy, probiotics, Vagilac preparation.

**Б**актериальный вагиноз (БВ) – нарушение микроэкологии влагалища, характеризующееся ростом облигатных или факультативных анаэробов при возможном участии микоплазм и уреоплазм. Бактериями, специфичными для БВ, являются *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Bacteroides*,

*Peptostreptococcus spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mobiluncus*, *Atopobium vaginae*. Их присутствие угнетает рост и жизнедеятельность влагалищных лактобактерий [1, 2]. Анаэробы синтезируют ферменты – аминоксипептидазы, расщепляющие пептиды до аминокислот, а затем до аминов, обуславливающих «рыбный» запах.

Амины способствуют сдвигу pH в щелочную сторону. Таким образом, создаются условия для прикрепления присутствующих во влагалище в большом количестве бактерий к эпителиальным клеткам влагалища, которые слущиваются с поверхности слизистой оболочки. Зрелые эпителиальные клетки с адгезированными на них микроорганизмами, ассоциированными с БВ, называются «клеточными клетками».

Нарушения микробиологии влагалища обнаруживаются у каждой третьей пациентки гинекологического кабинета, а частота БВ у беременных достигает 50%. Относительный иммунодефицит, сдвиг баланса половых гормонов потенцируют обострение хронических процессов в организме беременных (хронические инфекционные заболевания почек, легких и др.), что требует назначения антибактериальных препаратов. Системная антибиотикотерапия не только приводит к еще более выраженным иммунным нарушениям, но и затрагивает биоценозы человека: кожный, кишечный и вагинальный [3].

**Нарушения микробиологии влагалища обнаруживаются у каждой третьей пациентки гинекологического кабинета, а частота БВ у беременных достигает 50%. Относительный иммунодефицит, сдвиг баланса половых гормонов потенцируют обострение хронических процессов в организме беременных (хронические инфекционные заболевания почек, легких и др.), что требует назначения антибактериальных препаратов**

В последнее время особое внимание привлекают исследования воздействия витамина D на процесс воспаления и противоинфекционный иммунитет, что обусловлено основными его иммуномодулирующими эффектами: регуляцией деления Т-хелперов, модуляцией уровня профиля цитокинов, регуляцией дифференцирования В-клеток и эффектов интерферона. Витамин D регулирует уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО-альфа, гамма-интерферона в ответ на микобактериальную инфекцию. Это происходит благодаря воздействию на Toll-рецепторы TLR-2, TLR-4, дектин-1 и рецептор маннозы, что приводит, в частности, к синтезу антимикробных пептидов кателицидина и дефенсина. Антимикробные пептиды встраиваются в цитоплазматическую мембрану бактерий и, приводя к образованию пор, нарушают целостность бактериальной клетки. Кроме того, проникая в цитоплазму бактерий или других паразитов, антимикробные пептиды, заряженные положительно, связываются с клеточными ДНК и РНК, что также ведет к гибели бактериальной клетки. Клинические проявления дефицита витамина D во время беременности довольно широки, к ним также относят значительный рост частоты бактериального вагиноза [4].

Таким образом, актуальность своевременной профилактики и лечения вагинального дисбиоза у беременных не вызывает сомнения [5, 6].

Одним из основных направлений в лечении БВ в современном акушерстве является назначение пробиотиков – фармакологических препаратов или биологически активных добавок, содержащих штаммы нормальной микрофлоры человека или микробные метаболиты, благотворно влияющие на биоценоз. Поскольку дисбиоз влагалища нередко сочетается с дисбиозом кишечника, особенно при пероральном приеме антибиотиков, наиболее целесообразно применение пероральных пробиотиков. При этом главной задачей фармакологов является обеспечение жизнестойкости пробиотика к воздействию кислой среды желудка, а также желчи и панкреатических ферментов.

Всем предъявляемым критериям соответствует препарат Вагилак®, который производит ООО «Эгис-РУС», в форме капсул, содержащих пробиотические штаммы лактобацилл *Lactobacillus rhamnosus* GR-1™ и *Lactobacillus reuteri* RC 14™ в суммарном количестве не менее 10<sup>9</sup> живых бактерий. Вагилак® относится к биологически активным добавкам к пище, способствует увеличению числа бактерий во влагалище, нормализует микрофлору. Содержащиеся штаммы лактобацилл восстанавливают естественную кислую среду во влагалище (pH 3,8–4,5) и повышают устойчивость слизистой оболочки к воздействию патогенных микроорганизмов.

**Целью** настоящей работы явилась оценка эффективности и безопасности клинического применения пробиотика Вагилак® в профилактике и лечении дисбиоза влагалища у беременных.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 140 беременных в возрасте от 18 до 40 лет, поступивших для лечения и родоразрешения в акушерское наблюдательное отделение ГБУЗ МО МОНИИАГ в 36–39 недель гестации. Их общая характеристика представлена в *таблице 1*.

Были определены критерии включения/исключения.

### **Критерии включения в исследование:**

- Срок беременности 36–39 недель.
- Возраст от 18 до 40 лет.

**Таблица 1.** Общая характеристика обследованных беременных

Признак	Обследованные беременные
Возраст, годы	29,8 ± 7,6
Вес, кг	57,1 ± 6,7
Рост, см	164,6 ± 4,9
Менархе, годы	12,7 ± 1,0
Число беременностей	2,2 ± 2,7
Число родов	0,5 ± 0,6
Число аборт	1,5 ± 2,1

- Хотя бы один из следующих диагнозов:
  - «угроза преждевременных родов»,
  - «бактериальный вагиноз»,
  - «фетоплацентарная недостаточность (ФПН)»,
  - «гестационный сахарный диабет (ГСД)»,
  - «преэклампсия»,
  - «анемия».
- Экстрагенитальные заболевания инфекционного генеза в стадии обострения (хронический пиелонефрит, хронические заболевания легких, хронический тонзиллит и назофарингит), что потребовало назначения антибиотиков.
- Информированное согласие на участие в исследовании после полного разъяснения протокола.
- Соблюдение указаний врача.

**Поскольку дисбиоз влагалища нередко сочетается с дисбиозом кишечника, особенно при пероральном приеме антибиотиков, наиболее целесообразно применение пероральных пробиотиков. При этом главной задачей фармакологов является обеспечение жизнестойкости пробиотика к воздействию кислой среды желудка, а также желчи и панкреатических ферментов**

#### **Критерии исключения:**

- Кольпиты установленной специфической этиологии (грибковой, хламидийной, уреоплазменной, трихомонадной, гонорейной).
- Кольпиты, вызванные неспецифической флорой (стафилококк, кишечная палочка, стрептококк и т.д., в титрах  $10 \times 6$  КОЕ и более).
- Индивидуальная непереносимость препарата.

Пациентки были разделены на две группы. В первую вошли 60 беременных, у которых присутствовали все симптомы бактериального вагиноза: выделения из влагалища с «рыбным» запахом, зуд, боль, жжение, гиперемия, лабораторные и микроскопические характеристики, результаты посевов. Во вторую были включены 80 беременных, которым проводилась антибактериальная терапия по поводу экстрагенитальных заболеваний инфекционного генеза в стадии обострения. Ста беременным (60 – I группа и 40 – II группа) за 10–14 дней до родоразрешения был назначен Вагилак® по 1 капсуле в день во время еды: в первой группе – с целью лечения бактериального вагиноза, во второй – с целью профилактики дисбиоза влагалища на фоне приема антибиотиков. Остальные 40 беременных из II группы пробиотик не получали, в связи с чем вторая группа была разделена на две подгруппы (IIa и IIб).

Беременные состояли на учете по беременности в женских консультациях Московской области по месту их постоянного проживания. В условиях акушерского observationalного отделения МОНИИАГ им было проведено обследование: микроскопия влагалищного мазка, бактериологическое, вирусологическое, культуральное исследова-

дование влагалищных выделений с определением качественных и количественных характеристик микробных колоний, включая аэробную, анаэробную флору и нормальные лактобактерии. Также оценивали критерии Амселя: pH влагалищной среды, характер выделений, тест с гидроксидом натрия, наличие «ключевых клеток».

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

В первой группе 38 пациенток были первородящими, 22 – повторнородящими. Течение беременности было неосложненным у 26 пациенток, у 14 беременность осложнилась угрозой прерывания, у 16 – ФПН, у 4 – ГСД. Беременные второй группы поступили в отделение для обследования и лечения экстрагенитальных заболеваний инфекционного генеза в стадии обострения: хронического пиелонефрита – у 38, хронических заболеваний легких – у 28, у 14 имелось обострение хронического тонзиллита и назофарингита. Течение беременности было осложненным у всех пациенток, причем осложнения были сочетанными: угроза прерывания беременности в разные сроки, ФПН, СЗРП, преэклампсия, анемия.

Из анамнеза выяснено, что во II триместре беременности при обследовании в женских консультациях по месту постоянного проживания у всех пациенток первой группы был диагностирован БВ, по поводу чего проводилось амбулаторное лечение различными антибактериальными препаратами (неомицин – нистатин – преднизолон – тернидазол, хлоргексидин, метронидазол + миконазола нитрат), аскорбиновой кислотой, а также пробиотиками (лактобактерии ацидофильные). У 56 беременных второй группы при обследовании во II триместре беременности по месту жительства констатирован нормоценоз (I–II степень чистоты влагалища), у 16 обнаружено носительство *Mycoplasma genitalium* и/или *Ureaplasma urealyticum* без клинических проявлений, а у 8 выявлен кандидозный вульвовагинит, по поводу чего неоднократно проводилось лечение (натамицин, клотримазол, бупроконазол и др.).

На фоне лечения, проводимого в амбулаторных условиях, в первой группе ни у одной из пациенток не отмечена нормализация влагалищного биоценоза, хотя у всех беременных произошло увеличение количества лактобактерий до 70–80%, снизилось количество «ключевых клеток». У 42 пациенток количество аэробов и/или анаэробов снизилось до  $10^{3-4}$ , у 18 оставалось выше нормы.

Результаты лечения, проведенного у пациенток I группы в условиях акушерского observationalного отделения, представлены в *таблице 2*.

У 20 пациенток методом родоразрешения было выбрано кесарево сечение: у 16 – повторное, у 4 – первое, показанием была ФПН. Показаниями к повторному оперативному родоразрешению явилось наличие рубца на матке после кесарева сечения с признаками истончения по данным ультразвукового исследования. Всем этим пациенткам проведена интраоперационная профилактика инфекционных осложнений путем болюсного введе-

**Таблица 2. Эффективность лечения бактериального вагиноза в I группе**

Диагностические критерии	До лечения	Через 2 недели после лечения	Перед родами
Жалобы	есть	нет	нет
Бели	есть	нет	нет
pH-метрия	>4,5	кислая	кислая
Аминотест	положительный	отрицательный	отрицательный
«Ключевые» клетки в мазках	есть	нет	нет

ния цефалоспоринов II–III поколений. Антибиотико-профилактику проводили средствами, которые предоставлены бюджетным здравоохранением. В послеоперационном периоде продолжено использование препарата Вагилак®. У 40 беременных произошли срочные самопроизвольные роды. В связи с угрозой разрыва промежности 22 роженицам выполнена эпизиотомия. При осмотре родовых путей у 10 родильниц обнаружены разрывы шейки матки 1-й степени. Ни у одной из пациенток не было глубоких разрывов влагалища. Ранний послеродовой и послеоперационный периоды у 56 (93,3%) родильниц протекали без осложнений, у 4 (6,7%) родильниц после кесарева сечения диагностирована субинволюция матки.

У 56 (93,3%) новорожденных из 60 никаких проявлений внутриутробной инфекции не было, лишь у 4 (6,7%) детей от матерей с рецидивирующим бактериальным вагинозом констатировано наличие внутриутробной инфекции: внутриутробная пневмония – 1 (1,67%), везикулез – 3 (5,0%).

Пациенткам II группы в амбулаторных условиях санацию влагалища не проводили. При их обследовании в условиях акушерского наблюдательного отделения у 64 (80%) выявлена I–II степень чистоты влагалища, нормоценоз, у 16 (20%) обнаружены *Mycoplasma* и *Ureaplasma* в концентрации менее  $10^4$  гз/мл, грибы рода *Candida* ни у одной из пациенток не обнаруживались. Беременным IIa подгруппы (40 пациенток) одновременно с антибиотиками был назначен пробиотик Вагилак® по 1 капсуле в день во время приема пищи. Беременным IIб подгруппы (40 пациенток) антибиотикотерапию проводили без назначения пробиотика. У 10 (25%) беременных IIб подгруппы на 3–4-й день от начала лечения появились жалобы на жжение и зуд во влагалище, творожистые выделения из половых путей. У 18 (45%) беременных аналогичные жалобы появились на 6–7-й день лечения. У 12 (30%) беременных жалоб не было, однако при обследовании через 3–4 дня после окончания лечения у 8 (20%) пациенток были обнаружены грибы рода *Candida*. У всех 28 (70%) беременных, которые предъявляли жалобы, свидетельствующие о наличии заболевания, во влагалище также обнаружена грибковая микрофлора. Ни у одной беременной из IIa

подгруппы на фоне терапии антибиотиками не отмечено клиники кандидозного вульвовагинита. При обследовании через 3–4 дня после окончания лечения лишь у одной (2,5%) пациентки во влагалище обнаруживались грибы рода *Candida*. Всем беременным с кандидозным вульвовагинитом был назначен препарат сертаконазол – 1 свеча однократно. Полученные результаты представлены в *таблицах 3 и 4*.

У 16 (40%) пациенток из второй группы методом родоразрешения было выбрано кесарево сечение: у 12 (30%) оно было повторным, у 4 (10%) – первым в связи с тяжелой преэклампсией. Показаниями к повторной операции кесарева сечения явилось наличие рубца на матке после кесарева сечения с признаками истончения по данным ультразвукового исследования. 64 (80%) бере-

**Таблица 3. Эффективность применения препарата Вагилак® на фоне антибактериальной терапии в подгруппе IIa (n = 40)**

Диагностические критерии	До лечения	Через 2 недели после лечения	Перед родоразрешением
Жалобы	нет	нет	нет
Бели	нет	нет	нет
pH-метрия	кислая – 40 (100%)	кислая – 39 (97,5%)	кислая – 39 (97,5%)
	>4,5 – 0	>4,5 – 1 (2,5%)	>4,5 – 1 (2,5%)
Аминотест	отрицательный	отрицательный	отрицательный
Грибы рода <i>Candida</i>	нет	нет – 39 (97,5%)	нет – 39 (97,5%)
		есть – 1 (2,5%)	есть – 1 (2,5%)

**Таблица 4. Результаты обследования беременных подгруппы IIб (n = 40) на фоне антибактериальной терапии без применения препарата Вагилак®**

Диагностические критерии	До лечения	Через 1 неделю после лечения	Перед родоразрешением
Жалобы	нет	нет – 12 (30%)	нет 12 (30%)
		зуд, жжение – 28 (70%)	зуд, жжение – 28 (70%)
Бели	нет	нет – 12 (30%)	нет – 12 (30%)
		творожистые выделения – 28 (70%)	творожистые выделения – 28 (70%)
pH-метрия	кислая – 26 (65%)	кислая – 12 (30%)	кислая – 12 (30%)
	>4,5 – 14 (35%)	>4,5 – 28 (70%)	>4,5 – 28 (70%)
Аминотест	отрицательный	отрицательный	отрицательный
Грибы рода <i>Candida</i>	нет	нет – 4 (10%)	нет – 4 (10%)
		есть – 36 (90%)	есть – 36 (90%)

менные родоразрешены через естественные родовые пути: у 60 (75%) произошли самопроизвольные роды (56 (70%) – срочные, 4 (5%) – преждевременные), у 4 (5%) пациенток роды завершены вакуум-экстракцией плода в связи с острой гипоксией. В конце 2-го периода родов у 38 (47,5%) рожениц произведена эпизиотомия в связи с угрозой разрыва промежности (18 – 22,5%) и с целью укорочения периода потуг (20 – 25%). При осмотре родовых путей у 12 (15%) родильниц обнаружены разрывы шейки матки I–II степени (у 8 из IIб подгруппы, у 4 из IIа подгруппы), у 20 (25%) – разрывы влагалища (у 14 из IIб подгруппы, у 6 из IIа подгруппы). Ранний послеродовой и послеоперационный периоды у 72 (90%) родильниц протекали без осложнений, у 4 (5%) родильниц после повторного кесарева сечения при УЗИ была диагностирована субинволюция матки, у двух пациенток из IIа подгруппы и у двух из IIб подгруппы послеродовой период осложнился эндометритом (5%), а у одной из них – расхождением и нагноением эпизиотомной раны.

У пациенток второй группы родились 84 ребенка (4 двойни): 74 доношенных, 10 недоношенных, из них 6 – после кесарева сечения (две двойни) и 4 – после самопроизвольных родов. У 12 (14,3%) новорожденных была диагностирована ЗВУР. У 66 (78,6%) новорожденных из 84 никаких проявлений внутриутробной инфекции не было, 18 (21,4%) детей родились с различными формами инфекционно-воспалительных заболеваний: у 4 – внутриутробная пневмония (IIб подгруппа), у 4 – конъюнктивит (1 из IIа и 3 из IIб подгруппы), у 6 – пиодермия (2 из IIа подгруппы, 4 из IIб подгруппы), у 4 – ринит (2 из IIа и 2 из IIб подгруппы). При бактериологическом исследовании материала из очага воспаления у 10 новорожденных обнаружен эпидермальный стафилококк, у 4 – уреоплазма и у 4 – дрожжевые грибы (дети из подгруппы IIб).

Беременные женщины с нарушением вагинального биоценоза относятся к группе риска по развитию гестационных осложнений (угрозы прерывания беременности, ФПН, СЗРП), внутриутробной инфекции, а также пуэрперальных осложнений.

Пробиотик Вагилак® для перорального приема имеет уникальную капсулу, которая обеспечивает сохранение жизнеспособности лактобацилл при пассаже по желудочно-кишечному тракту, не вызывая диспептических явлений, в связи с чем может с высокой эффективностью и безопасностью применяться для лечения дисбиоза влагалища, а также для профилактики кандидозного вульвовагинита при проведении антибиотикотерапии у беременных.

Преимуществом орального пробиотика перед вагинальным у беременных является удобство его ежедневного однократного применения во время приема пищи, а также отсутствие необходимости в дополнительных влагалищных манипуляциях, которые нежелательны, особенно перед предстоящим родоразрешением.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, лечение бактериального вагиноза у беременных пробиотиком Вагилак® было эффективным, не оказало отрицательного влияния на плод/ребенка; в группе с АБ и без кандидозный вульвовагинит не отмечен. Препарат способен восстанавливать вагинальную микрофлору после ее различных нарушений, поддерживать и сохранять равновесие микроорганизмов во влагалище, предупреждать расстройства, связанные с приемом антибиотиков.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз: практическое руководство. СПб, 2001, 364 с. / Kira EF. Bacterial vaginosis: a practical guide. St. Petersburg, 2001, 364 p.
2. Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Серова О.Ф., Туманова В.А. Бактериальный вагиноз: информационно-методическое письмо. М., 2008, 20 с. / Krasnopolsky VI, Zarochentseva NV, Serova OF, Tumanova VA. Bacterial vaginosis: information-methodical letter. M., 2008, 20 p.
3. Савичева А.М., Менухова Ю.Н., Воробьева Н.Е., Назарова В.В., Шалепо К.В., Ширшова Н.Ю., Башмакова М.А. Опыт комбинированной терапии у больных с бактериальным вагинозом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2011, 3: 69–73. / Savicheva AM, Menukhova YuN., Vorobyova NE, Nazarova VV, Shalepo KV, Shirshova NYu., Bashmakova MA. Combined therapy experience in patients with bacterial vaginosis. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*. 2011, 3: 69–73.
4. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal Vitamin D Deficiency Is Associated with Bacterial Vaginosis in the First Trimester of Pregnancy. *The Journal of Nutrition*. 2009, 139(6): 1157–1161. <https://doi.org/10.3945/jn.108.103168>.
5. Шеманаева Т.В. Опыт применения свечей клиндамицина в лечении беременных с бактериальным вагинозом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2011, 4: 87–89. / Shemanaeva TV. Experience of using clindamycin suppositories for the treatment of pregnant women with bacterial vaginosis. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*. 2011, 4: 87–89.
6. Синчихин С.П., Черникина О.Г., Мамиев О.Б. Современные аспекты бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*. 2013, 8: 19–24. / Synchronikhin SP, Chernikina OG, Mamiev OB. Modern aspects of bacterial vaginosis. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2013, 8: 19–24.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Новикова Светлана Викторовна** – д.м.н., руководитель акушерского observationalного отделения, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

**Логотова Лидия Сергеевна** – д.м.н., проф., заместитель директора ГБУЗ МО МОНИИАГ по научной работе

**Игнатьева Мария Анатольевна** – аспирант observationalного отделения МОНИИАГ



# Вагиллак®

**ИСТОЧНИК ПРОБИОТИЧЕСКИХ  
ЛАКТОБАКТЕРИЙ ДЛЯ ЖЕНЩИН<sup>1</sup>**



Vag\_mod\_4/17 РЕКЛАМА

1. Инструкция по применению Вагиллак капсулы

Свидетельство о государственной регистрации:  
№КЗ.16.01.78.003.Е.001538.08.14 от 06.08.2014.

[www.vagilac.ru](http://www.vagilac.ru)

Компания, принимающая претензии потребителей: 000 «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.  
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ  
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# ПРИМЕНЕНИЕ ФЛУКОНАЗОЛА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

## С ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ

**Актуальность:** вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – это распространенное заболевание, которое обусловлено инфекционным поражением вульвы и влагалища дрожжевыми грибами рода *Candida*. По данным литературы, эпизод ВВК встречается у 75% женщин, а у 5–8% из них развивается рецидивирующее течение заболевания. Частые рецидивы заболевания приводят к психосексуальным нарушениям и снижают качество жизни женщин, а терапия РВВК до сих пор остается весьма трудной задачей.

**Цель исследования:** оценить эффективность применения флуконазола (150 мг) при остром и рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе.

**Материалы и методы:** в исследование были включены 89 женщин репродуктивного возраста с острым и рецидивирующим ВВК, которые были подразделены на 2 группы: первую группу составили женщины с острым вульвовагинальным кандидозом (ОВВК) ( $n = 51$ ), а вторую группу – с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (РВВК) ( $n = 38$ ). Женщины, включенные в I группу (ОВВК), получали флуконазол 150 мг однократно. В зависимости от назначенной терапии вторая группа (РВВК) была подразделена на две подгруппы: пациентки, входящие во IIa подгруппу, получали флуконазол 150 мг внутрь трехкратно, с интервалом 2 дня, а женщины IIb-подгруппы, помимо трехкратного приема флуконазола еженедельно, принимали флуконазол 150 мг в течение 6 мес. Период наблюдения составил 6 мес. после окончания терапии, во время которого оценивались частота возникновения рецидивов ВВК и эффективность проведенной терапии.

**Результаты исследования:** полученные нами данные показали, что у всех пациенток с острым ВВК отмечалось прекращение симптомов заболевания и нормализация лабораторных показателей после лечения флуконазолом, а после проведения противорецидивной терапии частота рецидивов ВВК была достоверно ниже по сравнению с периодом до противорецидивной терапии ( $p = 0,038$ ). Также было показано, что все исследуемые штаммы *C. albicans* (100%) были чувствительны к флуконазолу, а резистентность была выявлена только у 1 штамма *C. glabrata* и 1 штамма *C. krusei*.

**Ключевые слова:** вульвовагинальный кандидоз (ВВК), рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз (РВВК), терапия вульвовагинального кандидоза, схема лечения вульвовагинального кандидоза, схема применения флуконазола.

E.A. MEZHEVITINOVA, P.R. ABAKAROVA, SH.M. POGOSYAN

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow

### USE OF FLUCONAZOLE IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH VULVOVAGINAL CANDIDIASIS

**Topicality:** vulvovaginal candidiasis (VVC) is a common disease caused by the infectious damage of the vulva and vagina by yeast-like fungi from *Candida* genus. According to the literature, a VVC episode occurs in 75% of women, and 5-8% of them get a recurring course of the disease. Frequent recurrences of the disease may result in the psychosexual disorder and reduce the women's quality of life and recurrent vulvovaginal candidiasis (VVC) therapy is still a very difficult task.

**Purpose of the study:** evaluate the efficacy of fluconazole (150 mg) in acute and recurrent vulvovaginal candidiasis.

**Materials and methods:** A total of 89 women of reproductive age with acute and recurrent HCV were enrolled in the study, which were subdivided into 2 groups: the first group included women with acute vulvovaginal candidiasis (AVVC) ( $n = 51$ ), and the second group - women with recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) ( $n = 38$ ). The Group I (AVVC) received fluconazole 150 mg once. Depending on the prescribed therapy, the second group (RVVC) was subdivided into two subgroups: patients in the IIa subgroup received fluconazole 150 mg intravenously, three times, at intervals of 2 days, and women in the IIb subgroup received fluconazole 150 mg for a period of 6 months in addition to the three-fold intake of fluconazole weekly. The follow-up period was 6 months after the end of therapy, during which the frequency of VVC recurrence and the effectiveness of the therapy was evaluated.

**Results of the study:** our data showed that all patients with acute VVC had a discontinuation of symptoms of the disease and a normalization of laboratory parameters after treatment with fluconazole, and after the anti-relapse therapy course the incidence of VVC recurrences was significantly lower compared to the period before anti-relapse therapy ( $p = 0.038$ ). It was shown that all the investigated strains of *C. albicans* (100%) were sensitive to fluconazole, and resistance was detected only in 1 strain of *C. glabrata* and 1 strain of *C. krusei*.

**Keywords:** vulvovaginal candidiasis (VVC), recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC), therapy of vulvovaginal candidiasis, therapeutic regimen of vulvovaginal candidiasis, dosage schedule of fluconazole.

**В**ульвовагинальный кандидоз (ВВК) – грибковое (инфекционное) поражение слизистой оболочки вульвы и влагалища, возбудителями которого являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Наиболее часто в роли этиологического фактора ВВК выступают *Candida albicans* (50–80%), *Candida glabrata* (5–10%), реже – другие виды гриба *Candida* (*Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida tropicalis* и др.). Ввиду высокой распространенности самолечения, истинная распространенность заболевания неизвестна, однако, по данным литературы, 75% женщин в течение жизни переносят эпизод ВВК, а у 5–8% из них развивается рецидивирующий ВВК (РВВК) (4 и более эпизода обострения в течение года) [1–5]. Рецидивирующее течение вульвовагинального кандидоза может наблюдаться при наличии факторов риска его развития: некомпенсированный сахарный диабет; беременность; прием КОК, антибиотиков, глюкокортикостероидов [6]; нарушения локального противогрибкового иммунного ответа, ассоциированного с полиморфизмом генов иммунной системы [9–18] и др.

По международным рекомендациям (CDC, ВОЗ, 2015 г.) препаратом выбора для системной терапии как острого, так и рецидивирующего ВВК является флуконазол. Это обусловлено тем, что большинство дрожжевых грибов обладают высокой чувствительностью к флуконазолу. Флуконазол обладает высокоспецифичным действием, ингибируя активность ферментов грибов, зависящих от цитохрома P450. Блокирует превращение ланостерола клеток грибов в мембранный липид – эргостерол; увеличивает проницаемость клеточной мембраны, нарушает ее рост и репликацию. Флуконазол, являясь высокоизбирательным для цитохрома P450 грибов, практически не угнетает эти ферменты в организме человека. Активен при оппортунистических микозах, в т. ч. вызванных *Candida spp.* (включая генерализованные формы кандидоза на фоне иммунодепрессии), *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Microsporium spp.* и др.

ВВК, и особенно рецидивирующее его течение, до сих пор остается одним из актуальных проблем в практике гинеколога. Исследователи полагают, что рецидивирующее течение ВВК часто развивается на фоне нерациональной противогрибковой терапии и частой встречаемостью резистентности грибов *non-C. albicans* к противогрибковым препаратам [17].

Таким образом, цель нашего исследования – оценить эффективность применения флуконазола (150 мг) при остром и рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе.

Исследование проводилось на базе научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с октября 2015 г. по сентябрь 2017 г.

В исследование были включены 89 женщин репродуктивного возраста с острым и рецидивирующим ВВК. ВВК диагностировался при наличии клинической картины вульвовагинита (патологические выделения из половых

путей, чувство зуда и/или жжения в области вульвы и влагалища, гиперемия вульвы/слизистой влагалища и др.) и выявления грибковой инфекции по данным лабораторных исследований. Заболевание считалось рецидивирующим при указании на 4 и более эпизода обострения ВВК в течение одного года [18].

Все пациентки подписали информированное согласие для участия в исследовании.

Обследование женщин проводилось согласно приказу Минздрава России от 01.11.2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Дополнительно проводились: количественная оценка состава вагинальной микрофлоры и типирование грибов и лактобацилл с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) – «Фемофлор 16» и качественное определение возбудителей урогенитальных инфекций, таких как *Chlamidia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoea* при помощи ПЦР. Материалом для исследования служил соскоб, взятый из боковых стенок влагалища и/или цервикального канала. При выявлении вышеперечисленных возбудителей (*Chlamidia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoea*) женщинам назначалась соответствующая терапия, однако данные пациентки исключались из исследования.

***Рецидивирующее течение вульвовагинального кандидоза может наблюдаться при наличии факторов риска его развития: некомпенсированный сахарный диабет; беременность; прием КОК, антибиотиков, глюкокортикостероидов; нарушения локального противогрибкового иммунного ответа, ассоциированного с полиморфизмом генов иммунной системы и др.***

Различали микроскопическое исследование мазков, окрашенных по Граму, и культуральное исследование, которое предусматривало выделение условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) из вагинального отделяемого, а также видовую идентификацию и количественную оценку всех выделенных УПМ и нормофлоры. Материалом для исследования служило отделяемое, взятое из бокового или заднего сводов влагалища. Образцы биоматериала засеивались на стандартные питательные среды для выделения максимально возможного спектра микроорганизмов. Выделенные дрожжевые грибы тестировались на чувствительность к антимикотикам с помощью тест-системы Fungi-test (Biorad, США), воспроизводящей стандарт M-27 NCCLS и включающей 6 препаратов: 5-флюцитозин, амфотерицин, миконазол, кетоконазол, итраконазол, флуконазол. Тест-система, разработанная с учетом МПК-препаратов и break point, позволяет определять чувствительные, устойчивые штаммы, а также промежуточный тип устойчивости – дозозависимую чувствительность (ДЗЧ).

Мазки, окрашенные по Граму, оценивались под микроскопом при 1000-кратном увеличении и описывались лейкоцитарная реакция; микробная обсемененность; морфологический состав микрофлоры; тип эпителия слизистой оболочки влагалища; наличие/отсутствие грибов, спор грибов, фрагментов псевдомицелия, трихомонад, «ключевых клеток», признаков цитолиза и фагоцитоза.

***ВВК и особенно рецидивирующее его течение до сих пор остается одним из актуальных проблем в практике гинеколога. Исследователи полагают, что рецидивирующее течение ВВК часто развивается на фоне нерациональной противогрибковой терапии и частой встречаемостью резистентности грибов *non-C. albicans* к противогрибковым препаратам***

По результатам клинико-лабораторных обследований и с учетом анамнеза женщины, включенные в исследование, были подразделены на 2 группы: первую группу составили женщины с острым вульвовагинальным кандидозом (ОВВК) ( $n = 51$ ), а во вторую группу вошли пациентки с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (РВВК) ( $n = 38$ ).

Пациенткам назначалось лечение препаратом флуконазол 150 мг в соответствии с международными рекомендациями (CDC, ВОЗ, 2015 г.) и учитывая данные литературы, показывающие, что большинство штаммов дрожжевых грибов (77–100%) обладают высокой чувствительностью к флуконазолу. Женщины, включенные в I группу (ОВВК), получали флуконазол 150 мг однократно. В зависимости от назначенной терапии II группа (РВВК) была подразделена на две подгруппы: пациентки, входящие в IIa-подгруппу, получали флуконазол 150 мг внутрь трехкратно, с интервалом 2 дня (на 1, 4 и 7 дни), а женщины IIб-подгруппы, помимо трехкратного приема флуконазола в дозе 150 мг еженедельно, принимали флуконазол 150 мг в течение 6 мес. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 6 месяцев после окончания лечения. В период наблюдения оценивались эффективность назначенной терапии и частота возникновения рецидивов.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 22 (США) и Statistica 13, а также электронных таблиц Microsoft Excel.

В качестве меры центральной тенденции количественных признаков была выбрана медиана (Me), а в качестве интервальной оценки – верхний (H) и нижний квартили (L). Результаты представлены в виде Me (L–H).

Для оценки различий в группах применяли методы непараметрической статистики – тест Манна – Уитни. Для сравнения качественных данных в 2 группах и установления значимых различий между ними использовали тест  $\chi^2$ . Поправки Бонферрони применялись для сравнения непрерывных данных между группами.

Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

Для уменьшения ошибки выборки использовались строгие критерии отбора пациентов, а оценка воздействующего фактора и исхода была одинакова для всех пациентов.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

Подробный анализ анамнестических данных исследуемых женщин показал, что все женщины, включенные в исследование, отрицали использование наркотических веществ и профессиональные вредности. Курение отметили 22 женщины, или 24,7% обследуемых женщин. Средний возраст пациенток составил  $30,2 \pm 5,8$  лет ( $30,4 \pm 6,3$  лет в I группе и  $30,0 \pm 4,4$  лет во II группе). Все пациентки имели женский тип телосложения и правильно развитые вторичные половые признаки. Нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,99) была установлена у 75 обследуемых женщин, что составило 84,3%. Дефицит массы тела (ИМТ менее 18,5) и избыток массы тела (ИМТ 25–30) отмечались у 5 (5,6%) и у 7 (7,9%) пациенток соответственно. Ожирением (ИМТ более 30) страдали 2 женщины (2,2%). По вышепредставленным показателям группы исследования статистически значимо не различались,  $p > 0,05$ .

Средний возраст начала половой жизни у обследуемых женщин составил 17,9 лет, Min 14 лет, Max 35 лет, Mediana 18 лет. Статистически значимых различий в возрасте начала половой жизни между группами исследования выявлено не было ( $p = 0,948$ ). Один половой партнер (в течение последнего года) был у 53 пациенток (59,6%), два и более – у 28 (31,4%) женщин, а 8 (9,0%) женщин половые контакты в течение последнего года отрицали. Статистический анализ полученных данных показал, что количество половых партнеров у женщин, включенных в первую группу исследования (женщины с ОВВК), достоверно меньше (min – 0; max – 14; медиана – 4; интерквартильный интервал – 2–6) по сравнению с женщинами из второй группы (РВВК) (min – 1; max – 10; медиана – 3; интерквартильный интервал – 2–4) (тест Манна – Уитни,  $p = 0,031$ ). Полученные нами результаты схожи с данными мировой литературы [19] и указывают, что наличие большого количества половых партнеров в анамнезе может привести к развитию рецидивирующего течения ВВК.

***Количественная оценка и видовая идентификация наиболее часто встречающихся видов лактобацилл также проводилась при помощи ПЦР, что позволило установить, что доминирование *L. crispatus* у женщин с ОВВК встречалось чаще, чем у женщин с рецидивирующим ВВК, однако данные статистической достоверности не достигли ( $p = 0,068$ )***

При оценке данных соматического и гинекологического здоровья статистически достоверных различий между группами исследования выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Пациентки, включенные во вторую группу исследования (женщины с РВВК), отмечали обострение ВВК от 4 до

**Рисунок 1.** Встречаемость различных симптомов у женщин с ВВК

личестве  $10^{5,0}$  гз/обр и более – у 39,3% пациенток (35 женщин). По количественной представленности *Candida* spp. в составе вагинальной микрофлоры группы исследования достоверно не различались ( $p > 0,05$ ). Однако данные видовой идентификации грибов установили, что у женщин с PBBK грибы поп-*C. albicans* встречались достоверно чаще по сравнению с острым ВВК ( $p = 0,04$ ). Данные представлены на рисунках 2, 3.

9 раз (в среднем 6 эпизодов ВВК) в течение 1 года. 32 (62,7%) женщины из первой группы исследования (OBBK) отмечали единичные эпизоды ВВК, и 19 пациенток (37,3%) отрицали эпизоды ВВК в анамнезе.

### СТРУКТУРА ЖАЛОБ И СОСТОЯНИЕ ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Анализ предъявляемых пациентками жалоб установил, что наиболее часто женщины отмечали патологические выделения из половых путей (94,4%), зуд в области вульвы и влагалища (89,9%), дизурию (16,9%) и диспареунию (15,7%). Более подробно данные представлены на рисунке 1.

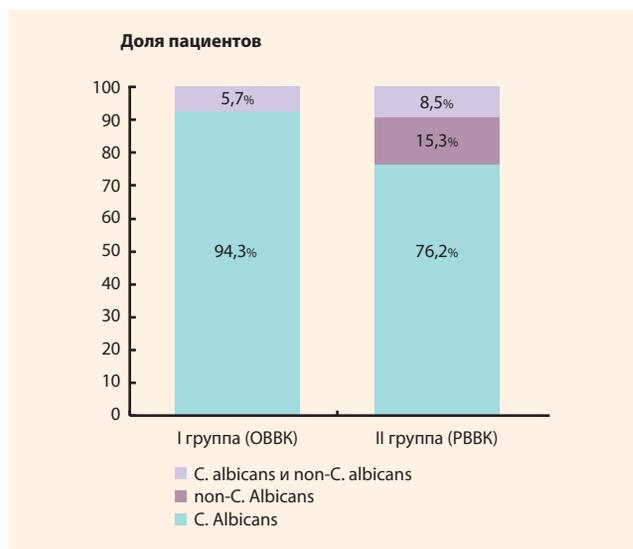
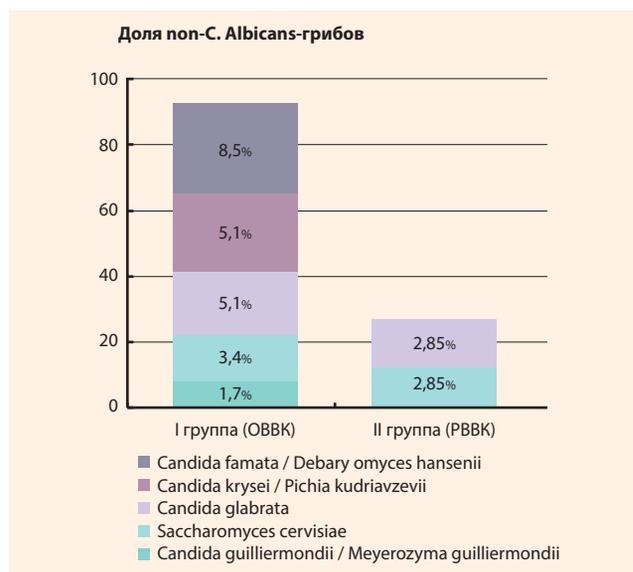
Статистический анализ вышепредставленных данных показал, что встречаемость различных жалоб при остром и рецидивирующем ВВК сопоставима ( $p > 0,05$ ).

Для оценки количественной представленности дрожжевых грибов и лактобацилл в составе вагинальной микрофлоры при остром и рецидивирующем ВВК, а также видовой идентификации грибов и лактобацилл и оценки выраженности воспалительного процесса было проведено количественное определение состава вагинальной микрофлоры методом ПЦР («Фемофлор 16» и типирование грибов и лактобацилл), микробиологическое и микроскопическое исследование отделяемого влагалища.

Результаты микроскопического исследования мазков из влагалища показали, что у 75,5% женщин с OBBK и 76,3% женщин с PBBK количество лейкоцитов в мазках было более 10 в поле зрения, у 24,5% пациенток с OBBK и 23,7% пациенток с PBBK лейкоцитарная реакция была в пределах нормы (до 10 в поле зрения). Статистический анализ показал, что по выраженности лейкоцитарной реакции в вагинальных мазках группы исследования достоверно не различались ( $p = 0,68$ ).

### КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА И ВИДОВАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ ДРОЖЖЕВЫХ ГРИБОВ

Анализ данных «Фемофлор 16» показал, что в составе вагинальной микрофлоры *Candida* spp. в количестве  $10^{3,0}$ – $10^{3,9}$  гз/обр обнаруживалась у 14,6% исследуемых пациенток (13 женщин), в количестве  $10^{4,0}$ – $10^{4,9}$  гз/обр *Candida* spp. была выявлена у 46,1% женщин (41 пациентка), а в ко-

**Рисунок 2.** Встречаемость различных видов грибов при остром и рецидивирующем ВВК**Рисунок 3.** Частота выявления различных видов дрожжевых грибов среди поп-*C. Albicans*-изолятов у пациенток с ВВК

**Таблица 1.** Частота выделения различных видов лактобацилл в составе вагинальной микрофлоры женщин в группах исследования

Вид лактобацилл	I группа (ОВВК) n = 51	II группа (РВВК) n = 38
<i>L. crispatus</i>	66,7%	45,9%
<i>L. jensenii</i>	39,2%	34,3%
<i>L. iners</i>	36,5%	42,3%
<i>L. gasseri</i>	27,8%	35,1%
<i>L. vaginalis</i>	27,8%	23,8%
<i>L. fermentum</i>	5,6%	8,3%
<i>L. salivarius</i>	2,7%	0,0%
<i>L. delbrueskii</i>	5,6%	0,0%
<i>L. mucosae</i>	0,0%	0,0%
<i>L. plantarum</i>	0,0%	2,7%
<i>L. paracasei</i>	5,6%	1,3%
<i>L. helveticus</i>	2,7%	0,0%
p > 0,05		

В ходе микробиологического исследования была изучена чувствительность 80 штаммов выделенных дрожжевых грибов к 6 антимикотикам: амфотерицину, флуцитозину, итраконазолу и флуконазолу, кетоконазолу и миконазолу. Из них 61 штамм *C. albicans*, 12 штаммов *C. glabrata*, 4 штамма *C. krusei*, 1 штамм *C. kefir* и *C. guilliermondii*, а также 1 штамм *Saccharomyces cerevisiae*. На основании определения минимальной ингибирующей концентрации установлено, что 2 штамма *C. albicans* были резистентны, а у 2 штаммов определялась дозозависимая чувствительность (ДЗЧ) к итраконазолу. У 1 штамма была выявлена резистентность к итраконазолу и флуцитозину и у 1 штамма была ДЗЧ к кетоконазолу. ДЗЧ к итраконазолу была выявлена у 7 штаммов *C. glabrata*, также у 1 штамма *C. glabrata* была выявлена резистентность к амфотерицину, миконазолу и флуконазолу. ДЗЧ к итраконазолу, кетоконазолу, миконазолу, флуконазолу и нистатину была выявлена у одного штамма *C. krusei*. Данный штамм также был резистентен к клотримазолу и амфотерицину. Резистентность к итраконазолу и ДЗЧ к миконазолу также была выявлена у одного штамма *C. guilliermondii*. По результатам тестирования чувствительности дрожжевых грибов к антимикотикам установлено, что большинство штаммов (93,4%) *C. albicans* были чувствительны к определяемому спектру антимикотиков, а резистентность достоверно чаще выявлялась у грибов non-*C. albicans* (15,8%). Множественную резистентность к 2–4 антими-

котикам, в том числе и к флуконазолу, была выявлена у 1 штамма *C. glabrata* (8,3%) и 1 штамма *C. krusei* (25,0%). Все исследуемые штаммы *C. albicans* (100%) были чувствительны к флуконазолу. Все резистентные штаммы грибов и штаммы с ДЗЧ были выделены у женщин с РВВК. Некоторые исследователи в своих публикациях также сообщают, что 100% штаммов *C. albicans* и 76,5–88,5% штаммов non-*C. albicans* оказались чувствительны к флуконазолу, а резистентность в большинстве случаев встречалась у штаммов *C. krusei* и *C. glabrata* [20–22]. В исследовании Charman и соавт. было показано, что 99,6% штаммов *C. albicans* и 98,8% штаммов *C. parapsilosis*, полученных от пациентов с кандидемией, были чувствительны к флуконазолу. Резистентность к флуконазолу и вориконазолу была выявлена у 16,7% штаммов *C. tropicalis* и 6,8% штаммов *C. glabrata* [23].

Таким образом, данные, полученные в результате нашего исследования, были схожи с данным литературы [20–24] и установили, что лидирующим видом грибов, выделенным при остром и рецидивирующем ВВК, является *C. albicans*, однако у женщин с рецидивирующим течением ВВК встречаемость грибов non-*C. albicans* достоверно выше по сравнению с острым ВВК ( $p = 0,037$ ). Также полученные данные определения чувствительности показали, что большинство исследуемых штаммов дрожжевых грибов (97,5%) чувствительны к флуконазолу, а резистентными оказались только 10,5% штаммов non-*C. albicans*.

**Анализ полученных данных показал, что после проведения противорецидивной терапии в течение 6 мес. частота возникновения рецидивов ВВК было достоверно ниже (1–2 эпизода) по сравнению с периодом до противорецидивной терапии ( $p = 0,038$ )**

Типирование лактобацилл в рамках микробиологического исследования установило, что нормофлора у обследуемых женщин наиболее часто была представлена *L. crispatus* (у 57,7% женщин), *L. jensenii* (у 41,0% женщин) и *L. iners* (у 38,5% женщин), *L. gasseri* (у 26,9% женщин) и *L. vaginalis* (у 32,1% женщин) (рис. 4).

**Рисунок 4.** Частота встречаемости лактобактерий в составе вагинальной микрофлоры обследуемых женщин



При сравнении распространенности различных видов лактобацилл в исследуемых группах статистически значимых различий выявлено не было (табл. 1).

Представлены данные микробиологического исследования.

У 73,1% женщин в составе вагинальной микрофлоры нормофлора была представлена несколькими видами лактобактерий. Наиболее часто встречалась комбинация двух и трех видов лактобацилл (38,5 и 28,2% соответственно).

**Данные, полученные в результате проведенного исследования, показали, что применение противорецидивной терапии (еженедельный прием флуконазола в дозе 150 мг в течение 6 мес.) способствует уменьшению частоты рецидивов ВВК, что благоприятно влияет на психосексуальное здоровье и повышает качество жизни женщин**

Количественная оценка и видовая идентификация наиболее часто встречающихся видов лактобацилл также проводилась при помощи ПЦР, что позволило установить, что доминирование *L. crispatus* у женщин с ОБВК встречалось чаще, чем у женщин с рецидивирующим ВВК, однако данные статистической достоверности не достигли ( $p = 0,068$ ) (табл. 2, 3).

Таким образом, достоверных данных об ассоциации доминирования определенного вида лактобацилл с особенностями течения ВВК (острый или рецидивирующий) по результатам нашего исследования получено не было.

## ТЕРАПИЯ И ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Исследуемые женщины получали противогрибковую терапию согласно международным рекомендациям. Женщины с острым ВВК получали флуконазол 150 мг однократно. Пациентки с РВВК (II группа) были подразделены на две подгруппы: пациентки, входящие в IIa-подгруппу ( $n = 17$ ), получали флуконазол 150 мг трехкратно, с интервалом 2 дня (на 1, 4 и 7-й дни), а женщины IIb-подгруппы ( $n = 18$ ), помимо трехкратного приема флуконазола в дозе 150 мг еженедельно, принимали флуконазол 150 мг в течение 6 месяцев. Три пациентки с РВВК отказались от противорецидивной терапии и получили короткий курс противогрибковой терапии (флуконазол 150 мг однократно).

В период проведения противорецидивной терапии обострение ВВК было выявлено у 3 женщин (8,6%), одна из которых отмечала пропуски очередных доз препарата, а у двух пациенток были выявлены резистентные к большинству противогрибковых препаратов, в том числе к флуконазолу, *S. krusei* и *S. glabrata*. Данным пациенткам была назначена терапия с учетом чувствительности микроорганизма.

У всех пациенток с острым ВВК отмечалось прекращение симптомов ВВК и нормализация лабораторных показателей после лечения.

Все обследуемые женщины отмечали хорошую переносимость препарата и отсутствие побочных явлений.

Для оценки эффективности терапии и частоты возникновения рецидивов ВВК пациентки находились под наблюдением в течение 6 месяцев после окончания терапии. В период наблюдения один и более эпизод обострения ВВК был зарегистрирован у 19,6% женщин с острым ВВК и у 19 (50%) пациенток с РВВК. Установлено, что у женщин, включенных в IIb-подгруппу и получивших еженедельную дозу флуконазола (150 мг), эпизоды рецидива ВВК в период наблюдения возникли у 27,8%, что в 3 раза реже, чем у пациенток, включенных в IIa-подгруппу, где эпизоды рецидива ВВК наблюдались у 82,4% женщин. Анализ полученных данных также показал, что после проведения противорецидивной терапии в течение 6 мес. частота возникновения рецидивов ВВК было достоверно ниже (1–2 эпизода) по сравнению с периодом до противорецидивной терапии ( $p = 0,038$ ). Стоит отметить, что у женщин, отказавшихся от противорецидивной терапии, уменьшения эпизодов обострения ВВК в период наблюдения не отмечалось.

Таким образом, данные, полученные в результате проведенного исследования, показали, что применение противорецидивной терапии (еженедельный прием флуконазола в дозе 150 мг в течение 6 мес.) способствует уменьшению частоты рецидивов ВВК, что благоприятно влияет на пси-

**Таблица 2. Количественная представленность лактобацилл в составе вагинальной микрофлоры обследуемых женщин**

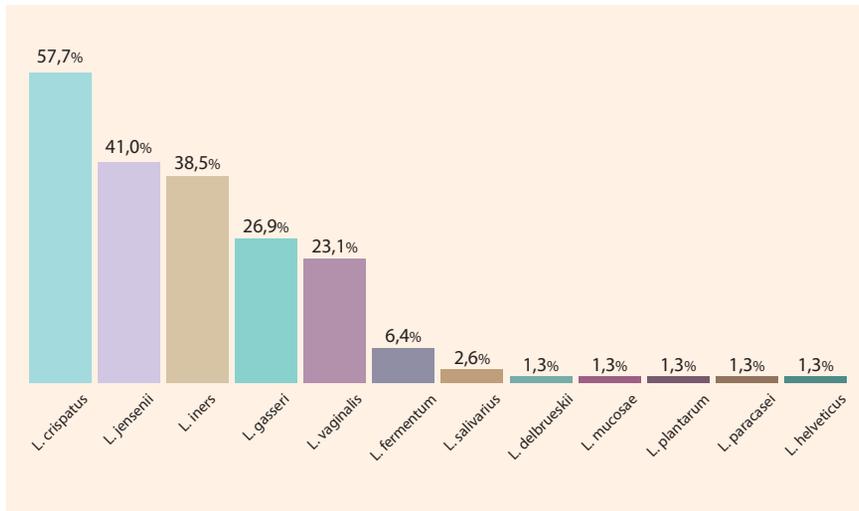
Лактобактерии	Группа I (ОБВК) (n = 51)	Группа II (РВВК) (n = 38)	Тест Крускала – Уоллиса, p
<i>L. jensenii</i>	2,9 (0,0–5,9)	2,2 (0,0–5,1)	p>0,05
<i>L. iners</i>	2,8 (0,0–6,7)	6,0 (2,5–6,9)	
<i>L. crispatus</i>	5,7 (2,3–7,0)	5,0 (2,2–6,5)	
<i>L. gasseri</i>	0,0 (0,0–3,5)	3,5 (0,0–5,0)	
<i>L. vaginalis</i>	4,4 (1,8–4,9)	4,2 (1,8–5,1)	
<i>L. johnsonii</i>	0,0 (0,0–2,8)	2,3 (0,0–3,9)	

Данные представлены как медианы с интерквартильным размахом (Log<sub>10</sub> ГЭ/обр).

**Таблица 3. Доминирование лактобацилл в исследуемых группах**

Вид лактобацилл	Группа I (ОБВК) n = 51	Группа II (РВВК) n = 38	p-уровень
<i>L. jensenii</i>	8,7%	2,0%	p>0,05
<i>L. iners</i>	34,8%	43,1%	
<i>L. crispatus</i>	47,8%	29,4%	
<i>L. gasseri</i>	4,3%	17,6%	
<i>L. vaginalis</i>	0,0%	0,0%	

Представлены результаты типирования лактобацилл методом ПЦР.

**Рисунок 5.** Применение флуконазола при вульвовагинальном кандидозе (CDC)

хосексуальное здоровье и повышает качество жизни женщин.

Учитывая эти результаты и основываясь на международных рекомендациях (CDC, ВОЗ, 2015 г.) о том, что при РВВК целесообразно назначение противорецидивной противогрибковой терапии, можно сделать вывод, что пациенткам с наличием предрасположенности к развитию рецидивов ВВК целесообразно назначение противорецидивной противогрибковой терапии (рис. 5).

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 369, 1961–1971 (2007).
- Sobel JD et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 178: 203–211.
- Foxman B, Muraglia R, Dietz J-P, Sobel JD & Wagner J. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *J Low Genit Tract Dis*, 2013, 17: 340–5.
- Sobel JD et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1998, 178: 203–211.
- Beikert FC, Le MT, Koeninger A, Technau K & Clad A. Recurrent vulvovaginal candidosis: Focus on the vulva. *Mycoses*, 2011, 54.
- Borges S, Silva J & Teixeira P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289: 479–489.
- Smeeckens SP, van de Veerndonk FL, Kullberg BJ & Netea MG. Genetic susceptibility to Candida infections. *EMBO Molecular Medicine*, 2013, 5: 805–813.
- Rosentul D et al. Polymorphism in innate immunity genes and susceptibility to recurrent vulvovaginal candidiasis. *Journal de Mycologie Medicale*, 2009, 19: 191–196.
- Puel A et al. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2012, 12: 616–622.
- Babula O, Lazdane G, Kroica J, Ledger WJ & Witkin SS. Relation between recurrent vulvovaginal candidiasis, vaginal concentrations of mannose-binding lectin, and a mannose-binding lectin gene polymorphism in Latvian women. *Clin Infect Dis*, 2003, 37: 733–737.
- Babula O et al. Frequency of interleukin-4 (IL-4)-589 gene polymorphism and vaginal concentrations of IL-4, nitric oxide, and mannose-binding lectin in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect Dis*, 2005, 40: 1258–1262.
- De Luca A et al. IL-22 and IDO1 Affect Immunity and Tolerance to Murine and Human Vaginal Candidiasis. *PLoS Pathog*, 2013, 9.
- Donders GG, Babula O, Bellen G, Linhares IM & Witkin SS. Mannose-binding lectin gene polymorphism and resistance to therapy in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *BIOG An Int J Obstet Gynaecol*, 2008, 115: 1225–1231.
- Liu F, Liao Q & Liu Z. Mannose-binding lectin and vulvovaginal candidiasis. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006, 92: 43–47.
- Tortorano AM et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: Results of 28-Month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2004, 23: 317–322.
- For U. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, Number 72, May 2006: Vaginitis. *Obstet Gynecol*, 2006, 107: 1195–1206.
- Mending W. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses*, 2015, 58: 1–15.
- Terças AL, Marques SG, Moffa EB, Alves MB, de Azevedo CM, Siqueira WL. No Title Antifungal Drug Susceptibility of Candida Species Isolated from HIV-Positive Patients Recruited at a Public Hospital in São Luís, Maranhão, Brazil. *Front Microbiol*, 2017 Mar 2, 8:298. doi 10.3389/fmicb.2017.00298. eCollection at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28303122>
- Kaur R, Dhakad MS, Goyal R, Haque A, Mukhopadhyay G. Identification and Antifungal Susceptibility Testing of Candida Species: A Comparison of Vitek-2 System with Conventional and Molecular Methods. *J Glob Infect Dis*, 2016 Oct-Dec, 8(4): 139-146. doi: 10.4103/0974-777X.192969.
- Gharaghani M, Rezaei-Matehkolaei A, Zarei Mahmoudabadi A. No Title The Frequency, Antifungal Susceptibility and Enzymatic Profiles of Candida Species Isolated from Neutropenic Patients. *Jundishapur J Microbiol*, 2016. at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28138378>
- Chapman B, Slavin M, Marriott D, Halliday C, Kidd S, Arthur I, Bak N, Heath CH, Kennedy K, Morrissey CO, Sorrell TC, van Hal S, Keighley C, Goeman E, Underwood N, Hajkowicz K, Hofmeyr A, Leung M, Macesic N, Botes J, Blyth C, Australian and New Zealand Mycoses Interest Group. No Title Changing epidemiology of candidaemia in Australia. *J Antimicrob Chemother*, 2017 Apr 1, 72(4): 1103-1108. doi 10.1093/jac/dkw422.
- Holland J, Young ML, Lee O & C-A Chen, S. Vulvovaginal carriage of yeasts other than Candida albicans. *Sex Transm Infect*, 2003; 79: 249–50.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Межевитинова Елена Анатольевна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник, научно-поликлиническое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

**Абакарова Патимат Рапиевна** – к.м.н. научный сотрудник, научно-поликлиническое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

**Погосян Шаке Манвеловна** – к.м.н., Клиника «Медси», Москва



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!  
23-25 октября 2018 года состоится

# XVII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

## «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



На Конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологические активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ  
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ  
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ  
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ  
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ  
СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ  
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН

Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей.

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках Конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: Конференция «Таболкинские чтения» и Конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов.

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, «круглые столы», сессии «вопрос-ответ» и клинические разборы. По завершению проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

**Прием тезисов до 20 июня 2018 года.**

# 2018

Москва, 23-25 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XVII Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress2018.pedklin.ru

И.В. САВЕЛЬЕВА<sup>1</sup>, И.Б. ПОЛЯНСКАЯ<sup>1</sup>, Е.Г. ГАЛЯНСКАЯ<sup>1</sup>, Л.С. ШЕВЛЯГИНА<sup>1</sup>, О.В. ШИРОКОВА<sup>1</sup>, М.В. ГИМП<sup>2</sup>, А.Ю. ФЛОРОВ<sup>3</sup>, Н.И. НИКЕРИНА<sup>3</sup><sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»<sup>2</sup> БУЗОО «Клинический родильный дом №6»<sup>3</sup> БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1»

# К ВОПРОСУ ОБ УЛУЧШЕНИИ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЦЕРВИЦИТА

**Цель исследования** – улучшение результатов лечения хронического цервицита с помощью препарата бензидамин (раствор Тантум Роза для спринцевания). **Материал и методы.** В исследование были включены 76 пациенток репродуктивного возраста с хроническим цервицитом. Критериями эффективности лечения были исчезновение клинических симптомов заболевания и нормализация лабораторных показателей. **Результаты.** Клинико-лабораторная эффективность терапии составила 86,8%. Недостаточная результативность или неэффективность проведенной терапии зафиксированы у 13,2% по причине смены партнера и/или наличия инфекции урогенитального тракта. Среднее количество лейкоцитов составило 12 в поле зрения, произошла эрадикация *Gardnerella vaginalis* и *E. coli*. Во всей группе при оценке безопасности и переносимости препарата серьезных побочных эффектов не зарегистрировано. **Заключение.** Терапия комбинированным препаратом бензидамин (раствор Тантум Роза для спринцевания) в лечении хронического цервицита показала свою высокую эффективность.

**Ключевые слова:** хронический цервицит, репродуктивный возраст, лечение, бензидамин (Тантум Роза).

I.V. SAVELYEVA<sup>1</sup>, I.B. POLYANSKAYA<sup>1</sup>, E.G. GALYANSKAYA<sup>1</sup>, L.S. SHEVLYAGINA<sup>1</sup>, O.V. SHIROKOVA<sup>1</sup>, M.V. GIMP<sup>2</sup>, A.U. FLOROV<sup>3</sup>, N.I. NIKERINA<sup>3</sup><sup>1</sup> Omsk State Medical University<sup>2</sup> Clinical Maternity Hospital №6<sup>3</sup> City clinical hospital of emergency medical care №1

## IMPROVING OUTCOMES IN THE TREATMENT OF CHRONIC CERVICITIS

**The aim of the study** was to improve the results of treatment of chronic cervicitis with the help of the drug benzidamine (rose Tantum) solution for douching. **Material and methods** – 76 patients of reproductive age with chronic cervicitis were included in the study. The criteria for the effectiveness of treatment were the disappearance of clinical symptoms and normalization of laboratory parameters. **Results.** Clinical and laboratory efficacy of therapy increased modestly to 86.8%. Insufficient effectiveness or ineffectiveness of the therapy was recorded in 13.2%. The average number of white blood cells was 12 in the field of view, there was an eradication of *Gardnerella vaginalis* and *E. coli*. In the whole group, no serious side effects were registered in the assessment of safety and tolerability of the drug. **Conclusion.** Therapy with a combined preparation of benzidamine (rose Tantum) with a solution for douching, in the treatment of chronic cervicitis has shown its high efficiency.

**Keywords:** chronic cervicitis, reproductive age, treatment, benzydamine (Tantum Rosa).

**П**роблема воспалительных заболеваний шейки матки не теряет актуальности в настоящее время, поскольку имеет место рост числа хронических цервицитов, а также существует опасность развития злокачественных процессов. Этиологические факторы воспалительных процессов экзо- и эндоцервикса представлены как неспецифическими факультативно-анаэробными грамположительными микроорганизмами (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *M. hominis*, *U. urealiticum* и др.), так и специфическими возбудителями (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, вирусы и др.) [1]. Большинство наблюдений цервицитов (40–50%) обусловлено бактериальным инфицированием [2]. На современном этапе преобладают смешанные аэробно-анаэробные и вирусные ассоциации микроорганизмов [3].

Экзо- и эндоцервициты отрицательно влияют на репродуктивное здоровье женщины, приводя к таким осложнениям верхних отделов половых органов, как воспаление матки и придатков, бесплодие, невынашивание беременности, преждевременные роды, послеродовые гнойно-септические процессы [3, 4].

На основании клинической и морфологической картины заболевания различают острый и хронический цервицит.

Хроническая форма цервицита встречается у каждой второй гинекологической больной и характеризуется бессимптомным течением с невозможностью выделения инфекционного агента и трудностью медикаментозного лечения. Воспалительные изменения влагалищной части шейки матки и воспалительные изменения слизистой оболочки влагалища схожи между собой, поэтому вагинит часто сопутствует цервициту. Особенно часто встречается хронический цервицит и вагинит, который диагностируют у каждой третьей женщины с патологическими белями [3, 5, 6].

Диагностика экзо- и эндоцервицита с верификацией инфекционного агента, чаще при наличии эктопии, очень важна, так как нередко возникают предраковые процессы и рак. Это связано с тем, что хронический воспалительный процесс шейки матки влияет на процессы метаплазии при эктопиях (пролиферация и дифференцировка резервных клеток) и в ряде случаев может привести к развитию дисплазии. Хроническое воспаление создает благоприятный фон для развития CIN вследствие нарушения клеточного обновления эпителиального пласта и кровоснабжения подлежащей стромы [4, 6].

В раннем репродуктивном возрасте эпителий шейки матки особенно восприимчив к внедрению и персистен-

ции инфекционного агента, так как имеется физиологическая эктопия цилиндрического эпителия [4, 7].

Необходимо также помнить, что воспаление экзо- и эндоцервикса способно затруднять проведение полноценного обследования, имитируя при цитологическом исследовании картину клеточной атипии, поэтому все морфологические исследования следует проводить после ликвидации воспалительного процесса.

Своевременная комплексная этиотропная терапия экзо- и эндоцервикса очень важна, так как рецидивирование воспалительного процесса приводит к развитию хронического цервиксита [5, 6, 8].

Терапия экзо- и эндоцервиксов включает в себя применение антибактериальных, противотрихомонадных, противохламидийных и других средств в зависимости от данных микробиологического и специальных методов исследования. Поэтому в настоящее время «золотым стандартом» местного лечения цервиксита смешанной этиологии является применение комплексных препаратов с антимикотическим, антипротозойным и антибактериальным действием.

Опираясь на данные о действии компонентов воспаления, можно объяснить повреждение клеток эпителия шейки матки, с одной стороны, непосредственно воздействием инфекционного агента, с другой – опосредованно выделяемых эндо- и экзотоксинов. В совокупности происходит изменение баланса про- и противовоспалительных цитокинов [1, 2]. Создается порочный круг, разорвать который в состоянии только целенаправленная патогенетически обоснованная терапия, способная нормализовать микрофлору влагалища и шейки матки. Именно этим требованиям сегодня отвечает бензидамин (раствор Тантум Роза для спринцевания).

Цель настоящего исследования – улучшение результатов лечения хронического цервиксита с помощью препарата бензидамин (раствор Тантум Роза для спринцевания).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 76 женщин репродуктивного возраста от 18 до 45 лет с хроническим цервикситом, средний возраст составил  $28 \pm 3$  года. Пациентки были отобраны методом случайной выборки по факту обращения на прием к гинекологу в женской консультации БУЗОО «Клинический родильный дом №6» и при поступлении в стационар БУЗОО «ГК БСМП №1» г. Омска. На основании проведенных клинического, лабораторного и кольпоскопического обследований был установлен диагноз «хронический цервиксит». Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) все пациентки были обследованы на наличие инфекций, передающихся половым путем (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы), и вирусных поражений гениталий (ВПГ, ВПЧ).

Из исследования были исключены пациентки с наличием специфических инфекций, передаваемых половым путем (гонорея, хламидиоз, трихомониаз, сифилис), с тяжелой экстрагенитальной патологией (сахарный диа-

бет, нарушение функции щитовидной железы), принимавшие антибактериальные препараты в течение последних 3 месяцев, а также беременные. На протяжении всего исследования с целью контрацепции женщины использовали барьерные методы (презерватив).

Оценка эффективности терапии основывалась на данных динамики субъективных и объективных симптомов и результатов лабораторной диагностики и кольпоскопического исследования.

На протяжении исследования амбулаторно проводилось три визита.

При первом визите (скрининг-визит) проводили сбор анамнеза, производили гинекологическое исследование, бактериологическое исследование мазков содержимого уретры, цервикального канала и влагалища, бактериологическое исследование и определение чувствительности к антибиотикам, анализ выделений ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска, вируса герпеса 1-го и 2-го типов и Chl. trachomatis, кольпоскопию, цитологическое исследование.

При втором визите (через 3–5 дней) в случае диагностики неспецифического цервиковагинита назначали терапию с применением бензидамина гидрохлорида (препарат Тантум Роза) – вагинального раствора или порошка для приготовления вагинального раствора два раза в день в течение 10 дней.

При третьем визите, который проводился через 30±5 дней после окончания терапии, производили повторное гинекологическое исследование, бактериоскопическое исследование мазков содержимого уретры, цервикального канала, влагалища для определения степени чистоты, бактериологическое исследование и определение чувствительности к антибиотикам, кольпоскопию, цитологическое исследование. Также оценивали переносимость препаратов и нежелательные эффекты.

Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA-6 и возможностей программы Microsoft Excel. Полученные результаты исследований были подвергнуты обработке общепринятыми методами вариационной статистики.

Для расчета статистической значимости качественных различий применялся хи-квадрат ( $\chi^2$ ) для четырехпольной таблицы (при  $p < 0,05$  критическое значение  $\chi^2 = 3,841459$ ) и точный критерий Фишера (односторонний вариант).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех больных при клиническом и кольпоскопическом исследованиях были выявлены признаки воспалительного процесса в слизистой оболочке канала шейки матки.

Основным клиническим проявлением были патологические бели, частота которых на момент обращения к гинекологу достигала 65 (85,5%). На зуд и жжение в области половых органов жаловались 17 (22,4%) пациенток. Боль и дискомфорт во влагалище отмечала каждая третья пациентка 24 (31,6%) (табл. 1).

**Таблица 1. Клиническая эффективность терапии цервицита в сравниваемых группах**

Симптом	До лечения	Через 1 мес. после лечения	$\chi^2$
Патологические бели	65 (85,5%)	12 (15,7%)	73,9*
Боль, дискомфорт во влагалище	24 (31,6%)	0	28,5*
Зуд, жжение	17 (22,4%)	1 (1,3%)	16,1*
Увеличение количества лейкоцитов в мазке	$\geq 30$ в п/з	12 в п/з	–
Цитологическое исследование – цервицит	76 (100%)	0	152,0*
Кольпоскопическая картина цервицита	76 (100%)	4 (5,2%)	136,8*
Эктопия шейки	26 (34,2%)	11 (15,7%)	8,0*

\* различия статистически значимые,  $p < 0,05$ .

При изучении данных анамнеза у 62 (81,6%) пациенток, страдающих хроническим цервицитом, выявлен отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Искусственные аборт имели 32 (42,1%), воспалительные заболевания нижнего – 36 (47,4%) и верхнего отделов гениталий – 25 (32,9%), эктопию цилиндрического эпителия шейки матки – 26 (34,2%).

Среди пациенток с хроническим цервицитом почти у каждой второй женщины – 39 (51,3%) отмечалось раннее начало половой жизни, средний возраст начала половой жизни у больных с цервицитом составил  $17,4 \pm 0,6$  года ( $\chi^2 = 15,6$ ;  $\chi^2 > \chi^2_{\text{критич.}}$  при  $p < 0,05$ ).

Более половины пациенток с хроническим цервицитом не состояли в браке, 41,7% имели двух и более половых партнеров в течение последнего года. При анализе продолжительности заболевания установлено, что хронический цервицит во всех случаях характеризовался длительным, рецидивирующим течением.

При анализе результатов микроскопического исследования у всех пациенток регистрировали повышение количества лейкоцитов (свыше 30 в поле зрения) в отделяемом цервикального канала и/или в содержимом влагалища, констатируя IV степень чистоты вагинальной флоры.

При микробиологическом исследовании у 56 (73,7%) был установлен смешанный характер микрофлоры. По данным бактериологического исследования, проведенного до лечения, среди инфекционных агентов из цервикального канала были выявлены грибы рода *Candida*, *Gardnerella*, *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Str. agalactiae* (табл. 2). Сочетания инфекций были выявлены у 22 (55%) больных (рис.).

Полученные данные согласуются с современными представлениями о роли сочетанных возбудителей в возникновении цервицитов [3, 7].

При типировании на ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска и вирус герпеса 1–2-го типа посредством ПЦР получены отрицательные результаты у пациенток обеих групп.

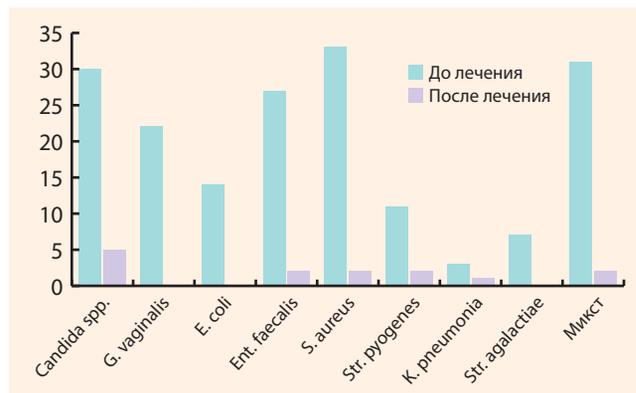
Кольпоскопическое исследование позволило выявить признаки цервицита у всех больных. Наиболее постоянными кольпоскопическими симптомами воспалительного процесса, по нашим данным, являлись патологические выделения из цервикального канала и наличие гиперемии вокруг наружного зева шейки матки, а также расширение субэпителиальных сосудов с правильным ходом, кровотокающих при контакте, неравномерное окрашивание эпителия в темно-коричневый цвет при проведении пробы Шиллера на фоне адекватной визуализации зоны трансформации. Указанные признаки были определены у всех пациенток. При кольпоскопическом исследовании у трети больных было установлено развитие эктопии цилиндрического эпителия шейки матки.

По результатам цитологического исследования регистрировали нормальный клеточный состав без атипии на фоне различных степеней воспаления. Так, воспаление слабой степени отмечено у 19 (25%) пациенток, умерен-

**Таблица 2. Результаты бактериологического исследования у пациенток обследованных групп до лечения и через 30 дней после лечения \***

Инфекционный агент	Абс. (%) до лечения	Абс. (%) через 30 дней после лечения	$\chi^2$
<i>Candida spp.</i>	23 (30,2)	4 (5,3)	16,3**
<i>Gardnerella vaginalis</i> , титр $> 10^4$ КОЕ/мл	17 (22,4)	0	19,1**
<i>Escherichia coli</i>	11 (14,5)	0	11,9**
<i>Enterococcus faecalis</i>	21 (27,6)	2 (2,6)	18,5**
<i>Staphylococcus aureus</i>	25 (32,9)	2 (2,6)	23,8**
<i>Str. pyogenes</i>	9 (11,8)	2 (2,6)	4,8**
<i>Str. agalactiae</i>	6 (7,9)	0	6,2**
Аэробно-анаэробные ассоциации	24 (31,5)	(2,6)	22,5**

\* При оценке результатов бактериологического исследования у пациенток принимались во внимание только те микроорганизмы, КОЕ которых превышали  $10^4$ .  
\*\* различия статистически значимые,  $p < 0,05$ .

**Рисунок. Результаты бактериологического исследования до лечения и через 30 дней после него**

но-выраженной степени – у 25 (32,9%), выраженное воспаление – у 17 (42,5%) пациенток.

С учетом всех факторов для лечения цервицитов нами использован бензидамин, который является нестероидным противовоспалительным препаратом и принадлежит к группе индазолов. Оказывает противовоспалительное и местное обезболивающее действие, обладает антисептическим действием против широкого спектра микроорганизмов.

Механизм действия препарата связан со стабилизацией клеточных мембран, ингибированием синтеза простагландинов, подавлением ИЛ-1, Тnf- $\alpha$ .

Бензидамин оказывает антибактериальное и специфическое антимикробное действие за счет быстрого проникновения через мембраны микроорганизмов с последующим повреждением клеточных структур, нарушением метаболических процессов и лизисом клетки. Обладает противогрибковым действием в отношении *Candida albicans*. Применялись вагинальные орошения 1 раз в сутки в течение 10 дней. Процедуру следует проводить лежа, жидкость должна оставаться во влагалище несколько минут. Для разового спринцевания использовали весь объем флакона 140 мл.

Оценку эффективности лечебных мероприятий проводили с учетом динамики жалоб, клинической картины заболевания и лабораторных критериев после первого курса лечения, через 1 месяц после окончания лечения.

При анализе жалоб после лечения во время третьего визита некоторые пациентки по-прежнему отмечали

патологические выделения из половых путей (12 больных – 15,7%). На хорошую переносимость бензидамина указали 95% пациенток.

При анализе результатов микроскопического исследования у пациенток среднее количество лейкоцитов составило 12.

При динамическом микробиологическом исследовании, проведенном после лечения, имело место выявление грибов рода *Candida* у 4 (5,3%) пациенток, *Gardnerella* и *Escherichia coli* не выявлено, *Enterococcus* и *Staphylococcus aureus* выделен у 2 (2,6%), *Streptococcus pyogenes* – тоже у 2 (2,6%) пациенток, *Klebsiella* – у 1 (1,3%), *Str. agalactiae* не выявлен (табл. 2). Сочетания инфекций были выявлены в двух (2,6%) случаях: у одной пациентки *Candida* + *Streptococcus pyogenes* и еще у одной *Candida* + *Klebsiella (pus.)*.

При проведении кольпоскопии визуальные признаки воспаления зарегистрированы у 4 (5,2%) пациенток. При проведении цитологического исследования признаков воспаления не было выявлено ни у одной из обследованных пациенток.

При анализе полученных данных через 30 $\pm$ 5 дней после лечения пациенток с цервицитами/вагинитами отмечено, что ведение больных с использованием бензидамина как при моноинфекции, так и при микст-инфицировании оказалось эффективным. Это подтверждено клиническими данными, результатами бактериоскопического, бактерио-

# ТАНТУМ® РОЗА

## ПЕРВАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ВАГИНАЛЬНОМ ВОСПАЛЕНИИ



-  **Облегчение зуда, боли и жжения уже через 20 минут<sup>1</sup>**
-  **Выраженный противовоспалительный эффект<sup>2</sup>**
-  **Антимикробное действие на бактерии и грибы<sup>3,5</sup>**
-  **Восстановление нормальной микрофлоры влагалища<sup>4</sup>**

Торговое наименование препарата: Тантум® Роза.

Международное непатентованное название: Бензидамин.

Показания к применению: специфические и неспецифические вульвовагиниты, бактериальный вагиноз, профилактика осложнений в постоперационном и послеродовом периодах.

Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата.

<sup>1</sup>Czajka, R. et al. Assessment of the efficacy of benzydamine (Tantum Rosa) in form of vaginal lavage in the treatment of perineal complaints in the early puerperium. *Pol J Gyn Invest* 2001; 4(2): 99-105;

<sup>2</sup>Quane P.A., Graham G.G., Ziegler J.B. Pharmacology of benzydamine. *Inflammopharmacology*. – 1998. – 6(2): 95-107.

<sup>3</sup>N.H. Fanaki et al. Antimicrobial Activity of Benzydamine, a Non-Steroid Anti-Inflammatory Agent. *Journal of Chemotherapy* Vol. 4 – n. 6 (347-352) - 1992.

<sup>4</sup>Magliano E. et al. The role of benzydamine in the topical treatment of the so called non specific vaginitis. *Int J Tiss React* 1987; XI(2): 151-156. Адаптировано: за счет подавления патогенной микрофлоры, которая

супрессирует рост лактобактерий (В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова. // Гинекология. – 2007. – №4).

<sup>5</sup>Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Тантум® Роза. Рег. номер: П N014275/01, П N014275/02.

Дополнительная информация:

ООО «Анджелини Фарма Рус». 123001, г. Москва, Трехпрудный переулок, д. 9, стр. 2.

Тел.: +7 495 933 3950. Факс: +7 495 933 3951 | angelini.ru | tantum-rosa.net

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. НЕ ДЛЯ ПЕРЕДАЧИ ПОТРЕБИТЕЛЯМ.

TR/HCP-adv.modul-20/08/2018



ANGELINI

логического, цитологического исследований. В частности, клинически при осмотре и кольпоскопическом исследовании: незначительные выделения преимущественно слизистого характера, уменьшение отека слизистой шейки матки и исчезновение гиперемии, имеющиеся эктопии у большинства больных исчезли. При бактериологическом исследовании выявлена выраженная положительная динамика в виде уменьшения количества и изменения качества микробного состава, количество условно-патогенных микроорганизмов снижалось, а нормальных – увеличивалось, регистрировались хорошие показатели уровня лактобактерий (выше  $10^7$ ,  $\chi^2 = 152,0$ ;  $p < 0,05$ ).

Результаты проведенного лечения и реабилитации больных в основной группе показали, что положительный клинический и микробиологический эффект наступил после одного курса лечения у 66 (86,8%) больных. У 10 (13,2%) больных отмечалось торпидное течение и возникновение рецидива цервицита спустя 3 месяца. При этом из 10 пациенток смена полового партнера была у 4 и у 7 проводилось параллельное лечение инфекции мочевыводящих путей совместно со специалистами урологического профиля. При наличии мультирезистентных штаммов применялась комбинация Тантум Розы с системными препаратами, что значительно улучшает прогноз по рецидивам. Наши данные не согласуются с результатами

исследований Kosiaj et al.: рецидивирование встречается реже практически в два раза.

Полное восстановление многослойного плоского эпителия на шейке матки после курса проведенной терапии констатировано при кольпоскопии; эпителизация многослойным плоским эпителием диагностирована практически у всех пациенток – у 8 из 10. У тех пациенток, где не было полной эпителизации зоны эктопии, при онкоцитологическом исследовании выявлен цилиндрический и метапластический эпителий без признаков атипии. Высокий процент выздоровления можно объяснить антисептическим действием бензидамина.

Таким образом, большой процент выздоровления после одного курса лечения и довольно низкий процент рецидива (связанного со сменой полового партнера или наличием инфекции урогенитального тракта) позволяют рекомендовать применение данного препарата для лечения цервицитов, в том числе с учетом лечения сопутствующей патологии за счет отсутствия клинически значимого взаимодействия препарата Тантум Роза с другими лекарственными препаратами, что указано в инструкции по применению.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика, профилактика и лечение папилломавирусной инфекции гениталий у женщин. Учебное пособие. Под ред. Сухих Г.Т., Аполихиной И.А., Лопатиной Т.В., Роговской С.И., Уваровой Е.В., Павлович С.В., Денисовой Е.Д. М., 2010; 47. /Diagnosis, prevention and treatment of genital papillomavirus infection in women. Study guide. Edited by Sukhikh GT, Apolikhina IA, Lopatina TV, Rogovskoy SI, Uvarova EV, Pavlovich SV, Denisova ED M., 2010; 47.
2. Корева Н.В., Доброхотова Ю.Э. Применение локальной цитокинотерапии в акушерско-гинекологической практике. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;5:13-99-104. /Koreeva NV, Dobrokhotova YuE. The use of local cytokine therapy in obstetric and gynecological practice. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*. 2013; 5: 13: 99-104.
3. Роговская С.И. Актуальные вопросы диагностики и лечения патологии шейки матки. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2012;5:57-5-8. /Rogovskaya SI. Actual issues of diagnosis and treatment of cervical pathology. *Meditsinskie Aspekty Zdorovya Zhenshchiny*. 2012; 5: 57: 5-8.
4. Яковлева С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В., Спичак Т.В. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации. Издательство Престо. 2014; 121. /Yakovleva SV, Sidorenko SV, Rafalsky VV, Spichak TV. Strategy and tactics of the rational use of antibiotics in outpatient practice: Russian practical guidelines. Presto Publishing House. 2014; 121
5. Савельева И.В., Полянская И.Б. Возможности комбинированной терапии у больных бактериальным вагинозом в сочетании с кандидозным вульвовагинитом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016; 16; 3: 69-72. doi: 10.17116/rosakush201616369-72 /Savelieva IV, Polyanskaya IB. The possibilities of combination therapy in patients with bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*. 2016; 16; 3: 69-72. doi: 10.17116/rosakush201616369-72.
6. Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Доброкачественные заболевания шейки матки. В кн.: Шейка матки, влагалище, вульва. Руководство для практикующих врачей. Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липитовой. М.: Статус Презенс, 2014. Rogovskaya SI, Bebnava TN. Benign diseases of the cervix. In the book: Cervix, vagina, vulva. A guide for practitioners. Edited by Rogovskaya SI, Lipitova EV. M.: Status Presence, 2014.
7. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. Радзинского В.Е. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 1054. /Guide to outpatient care in obstetrics and gynecology. Edited by Radzinskiy VE. Moscow: GEOTAR-Media. 2015; 1054.
8. Погодина В.А., Бабенко А.И., Бабенко Е.А., Хаятова З.Б. Аналитическая оценка здоровья у лиц молодого возраста (18-29 лет) в г. Новосибирске. *Казанский медицинский журнал*. 2018; 99; 1:116-121. Pogodina VA, Babenko AI, Babenko EA, Khayatova ZB. Analytical assessment of health in young people (18-29 years) in Novosibirsk. *Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2018; 99; 1: 116-121.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Савельева Ирина Вячеславовна** – д.м.н., Медицинский Университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Полянская Ирина Борисовна** – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Галаянская Елена Георгиевна** – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Шевлягина Людмила Сергеевна** – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Широкова Ольга Вадимовна** – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Гимп Марина Васильевна** – врач акушер-гинеколог БУЗОО «КРД №6»

**Флоров Андрей Юрьевич** – врач акушер-гинеколог БУЗОО «ГК БСМП №1»

**Никерина Наталья Николаевна** – врач акушер-гинеколог БУЗОО «ГК БСМП №1»

# НАТАМИЦИН В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА, АССОЦИИРОВАННОГО С КАНДИДОЗОМ КИШЕЧНИКА

Обсуждаются результаты терапии натамицином 50 пациенток с сочетанием хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (ХРВБК) и кандидозного дисбиоза кишечника (КДК), а также анализируются особенности клинических проявлений ХРВБК, протекающего на фоне КДК, видовой состав и чувствительность культур грибов рода *Candida*, выделенных из влагалища и кишечника, к различным антимикотикам.

**Ключевые слова:** хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, кандидозный дисбиоз кишечника, грибы рода *Candida*, натамицин.

I.O. MALOVA, Yu.A. KUZNETSOVA

Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Irkutsk

NATAMYCIN IN THE TREATMENT OF CHRONIC RECURRENT VULVOVAGINAL CANDIDIASIS ASSOCIATED WITH INTESTINAL CANDIDIASIS

This article discusses the natamycin therapy outcomes in 50 patients with a combination of chronic recurrent vulvovaginal candidiasis (CRVC) and intestinal candidiasis dysbiosis (ICD) and analyses the features of the clinical manifestations of CRVC against the background of the ICD, the species composition and sensitivity patterns of *Candida* cultures isolated from women with vaginal and intestinal discharge to various antimycotics.

**Keywords:** chronic recurrent vulvovaginal candidiasis, intestinal candidiasis dysbiosis, fungi of the genus *Candida*, natamycin.

## ВВЕДЕНИЕ

Частота встречаемости хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (ХРВБК), по данным различных авторов, составляет от 5 до 20% [1, 2]. Актуальность проблемы ХРВБК очевидна и связана с частым рецидивированием воспалительного процесса в области наружных половых органов (не менее 4 раз в год), развитием множественных осложнений, формированием устойчивости грибов рода *Candida* к антимикотическим препаратам. Кроме того, хроническое рецидивирующее течение ВБК нередко осложняет течение беременности и родов, а также приводит к развитию кандидозной инфекции у новорожденного и развитию восходящей инфекции мочеполового тракта у матери [3]. Формированию хронического рецидивирующего течения ВБК способствует множество различных факторов: эндокринопатии (сахарный диабет, гипопункция щитовидной железы), длительный бесконтрольный прием антибактериальных препаратов широкого спектра действия, иммунодепрессантов, оральных контрацептивов, ВИЧ-инфекция, использование внутриматочных спиралей, частые спринцевания, ношение тесного синтетического белья и использование прокладок на каждый день, беременность [3–5]. Как правило, ХРВБК развивается при сочетании нескольких перечисленных факторов. Согласно одной из патогенетических гипотез, рецидивированию ВБК может способствовать наличие грибов рода *Candida*

в кишечнике [1, 6]. Однако в отечественной и зарубежной литературе вопросы сочетанного кандидозного поражения влагалища и кишечника освещены недостаточно полно. Между тем практика показывает, что среди пациенток гинекологических и венерологических приемов довольно часто встречаются те, кто отмечает наличие у них одновременно как кандидоза влагалища, так и кандидоза кишечника. Эта часто встречающаяся комбинированная патология ставит перед практическими врачами закономерный вопрос о тактике ведения пациенток такой категории.

**Целью** нашего исследования явился анализ клинических особенностей указанной сочетанной патологии, видового состава и чувствительности грибов рода *Candida*, выделенных из влагалища и кишечника, к антимикотикам, а также анализ результатов терапии пациенток с сочетанием ХРВБК и КДК полиеновым антибиотиком-антимикотиком натамицином.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проводилось на базе Центра урогенитальных инфекций ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» МЗ РФ с соблюдением требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации по биомедицинским технологиям, рассмотрено и одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО ИГМУ МЗ РФ 24.12.2012. Получены доброволь-

ные информационные согласия пациенток на проведение обследования и лечения. В исследования не включались беременные, пациентки с другими урогенитальными инфекциями, ВИЧ-инфицированные, пациентки, получающие иммунотерапию, женщины с тяжелой соматической патологией.

Под нашим наблюдением находилось 50 женщин репродуктивного возраста, у которых был диагностирован ХРВБК (с частотой рецидивов 4 и более в год) в сочетании с КДК. Возраст женщин составил от 16 до 50 лет, основной возрастной группой были пациентки от 20 до 40 лет – 47 пациенток (средний возраст составил  $30,5 \pm 3,5$  года). Все женщины были осмотрены в период обострения заболевания. При сборе анамнеза учитывали жалобы пациенток как со стороны мочеполовой системы, так и со стороны кишечника.

Материал для лабораторного исследования забирали из задне-бокового свода влагалища. Кроме того, у каждой пациентки для лабораторного исследования собирали кал. Культуру грибов получали методом посева на среду Сабуро (производство Россия, г. Оболенск), вид грибов идентифицировали с помощью хромогенных сред HiMedia (Индия), антимикотическую чувствительность определяли диско-диффузионным методом к шести препаратам: нистатину, клотримазолу, флуконазолу, амфотерицину, итраконазолу, кетоконазолу. Определение минимальной концентрации препарата, ингибирующей рост грибов рода *Candida spp.*, проводили в отношении двух антимикотиков-макролидов: натамицина и нистатина методом серийных разведений в плотных питательных средах согласно Методическим указаниям «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [7, 8].

Диагноз кандидозного дисбиоза кишечника на основании анамнеза, клинических данных и культурального исследования кала каждой пациентке устанавливал гастроэнтеролог.

**При лечении острого ВБК натамицин рекомендован в вагинальных суппозиториях по 100 мг 1 раз в сутки, курс – 6 дней, при лечении рецидива ХРВБК – курс от 6 до 12 дней. При поддерживающей терапии ХРВБК натамицин рекомендован по схеме: вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в неделю в течение не менее 6 месяцев**

Для купирования рецидива ХРВБК у пациенток использовали натамицин в форме вагинальных свечей по 100 мг (1 свеча) 1 раз в день в течение 6 дней. Одновременно для лечения КДК назначали натамицин в кишечнорастворимых таблетках по 100 мг (1 таблетка) 4 раза в день *per os* в течение 10 дней. Затем для восстановления кишечной микробиоты назначали препараты лакто- и бифидобактерий перорально не менее месяца.

После окончания лечения по поводу рецидива ХРВБК начинали курс поддерживающей терапии, который продолжался 6 месяцев. Необходимо уточнить, что большая

часть пациенток (49–98%) указала на обострение ХРВБК за 1–3 дня до начала менструации, в связи с чем натамицин для поддерживающей терапии назначали в форме вагинальных свечей по 100 мг 1 р/сут в течение 3 дней перед ожидаемой менструацией ежемесячно.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинических проявлений ХРВБК, протекающего в сочетании с КДК, в момент рецидива заболевания показал, что у большинства пациенток имелись застойная гиперемия наружных половых органов, умеренная или выраженная инфильтрация, множественные трещины в области наружных половых органов, экскориации. На стенках влагалища определялся налет кремовой консистенции. Воспаление сопровождалось умеренным зудом и жжением. Следовательно, особенностью рецидива ХРВБК на фоне КДК является отсутствие выраженного островоспалительного компонента.

Обращали на себя внимание жалобы пациенток со стороны желудочно-кишечного тракта: снижение аппетита – у 16 (32%), наличие флатуленции (повышенного газообразования) – у 37 (74%), абдоминального дискомфорта, метеоризма – у 34 (68%), частых запоров от 2 до 5 дней – у 24 (48%), напротив, наличие кашицеобразного стула до 2–3 раз в сутки – у 26 (52%). Ни у одной из пациенток не было нормального оформленного ежедневного стула.

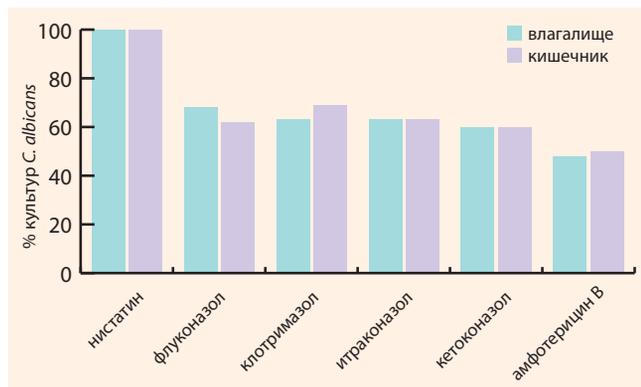
Несомненно, сбор анамнеза у пациенток с ХРВБК относительно состояния ЖКТ может дать основание практикующему врачу заподозрить соответствующую патологию и целенаправленно планировать обследование и дальнейшее рациональное лечение.

При культуральном исследовании из влагалища женщин были выделены: *C. albicans* – у 38 пациенток (у 76%), *C. krusei* – у 10 (у 20%), *C. glabrata* – у 2 (у 10%). Из кишечника были выделены: *C. albicans* – у 35 (70%), *C. krusei* – у 11 (22%), *C. glabrata* – у 3 (6%), *C. tropicalis* – у 1 (2%). При этом у 43 (86%) женщин культуры грибов, выделенные из влагалища и кишечника, были идентичны: *C. albicans* – у 33 (66%) пациенток, *C. krusei* – у 8 (16%), *C. glabrata* – у 2 (4%).

Исследование диско-диффузионным методом чувствительности к антимикотикам культур *Candidaspp.*, выделенных у пациенток из влагалища, показало, что 100% культур *C. albicans* были чувствительны к нистатину, 68,4% – к флуконазолу, 65,8% – к клотримазолу и итраконазолу, 60,5% – к кетоконазолу, 47,4% – к амфотерицину В. Чувствительность к антимикотикам культур *Candidaspp.*, выделенных у пациенток из кишечника, оказалась практически идентичной: 100% культур *C. albicans* были чувствительны к нистатину, 68,6% – к клотримазолу, 65,7% – к итраконазолу, 62,9% – к флуконазолу, 60% – к кетоконазолу, 48,6% – к амфотерицину (рис. 1).

Все 10 культур *C. krusei*, выделенные из влагалища, были чувствительны к нистатину и резистентны к флуконазолу. 7 культур *C. krusei* были чувствительны к клотримазолу, 5 – к кетоконазолу, 4 – к итраконазолу, 2 – к амфотерицину В. Одна культура *C. glabrata* была резистентна к флуконазолу, вторая – к флуконазолу, клотримазолу и

**Рисунок 1.** Чувствительность культур *C. albicans*, выделенных из влагалища и кишечника, к антимикотикам (диско-диффузионный метод)



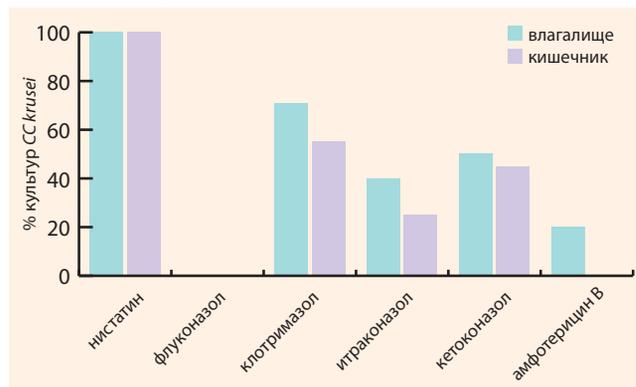
амфотерицину В (рис. 2). 11 культур *C. krusei*, выделенных из кишечника у пациенток 1 группы, были чувствительны к нистатину и резистентны к флуконазолу, 6 культур были чувствительны к клотримазолу, 3 – к итраконазолу, 5 – к кетоконазолу (рис. 2).

Культура *C. tropicalis* была чувствительна к нистатину, клотримазолу, кетоконазолу. Одна культура *C. glabrata* была резистентна к флуконазолу и кетоконазолу, вторая – к флуконазолу, кетоконазолу, клотримазолу, третья – флуконазолу, кетоконазолу, амфотерицину В.

Анализ данных, приведенных на рисунках 1 и 2, дает основание утверждать, что чувствительность грибов *Candida* – как *C. albicans*, так и *C. non-albicans*, выделенных из двух локусов – влагалища и кишечника, практически одинакова, что дает возможность практическому врачу назначать при необходимости для санации обоих локусов один противогрибковый препарат.

Согласно результатам наших исследований все культуры грибов *Candida spp.*, выделенных от женщин с ХРВБК из двух локусов диско-диффузионным методом, обладали наиболее высокой чувствительностью к антибиотику полиенового ряда – нистатину, не входящему в настоящее время в Федеральные рекомендации по лечению кандидоза вульвы и вагины. Однако сегодня в нашем арсенале есть еще один препарат полиенового ряда – натамицин, который, согласно совместным Федеральным рекомендациям РОДВК и РОАГ – 2015–2016, рекомендован для лечения ВБК. Натамицин производится *Streptomyces natalensis*. Механизм его действия заключается в связывании стеролов клеточных мембран гриба, нарушении их целостности и, соответственно, функции, что в конечном итоге приводит к гибели микроорганизмов, то есть препарат оказывает фунгицидное действие. Натамицин не всасывается из ЖКТ и не подвергается системной абсорбции при нанесении на кожу и слизистые оболочки. С одной стороны, эти свойства натамицина позволяют его назначать интравагинально беременным с первого триместра, с другой – применять его перорально с целью санации кишечника при наличии в нем грибов рода *Candida*. К натамицину чувствительно большинство дрожжеподобных грибов, и до сих пор не

**Рисунок 2.** Чувствительность культур *C. krusei*, выделенных из влагалища и кишечника, к антимикотикам (диско-диффузионный метод)



наблюдалось резистентности к препарату в клинической практике; показана высокая лабораторная и клиническая эффективность натамицина в лечении острого и хронического ВБК, а также при лечении беременных [9–12].

При лечении острого ВБК натамицин рекомендован в вагинальных суппозиториях по 100 мг 1 раз в сутки, курс – 6 дней, при лечении рецидива ХРВБК – курс от 6 до 12 дней. При поддерживающей терапии ХРВБК натамицин рекомендован по схеме: вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в неделю в течение не менее 6 месяцев.

Натамицин также является в настоящее время препаратом выбора для лечения КДК: резистентность грибов *Candida* к нему не установлена, препарат работает только в просвете кишечника и не угнетает нормобиоту [13]. Для лечения КДК натамицин рекомендован перорально по 100 мг (1 кишечнорастворимая таблетка) 4 раза в день в течение 10 дней.

**Наши микробиологические исследования показали наиболее высокую чувствительность грибов рода *Candida* (*albicans* и *non-albicans*) к натамицину, что послужило основанием для назначения этого препарата одновременно как для лечения рецидива ХРВБК (интравагинально), так и для устранения кандидозного дисбиоза кишечника (перорально)**

Мы провели у наших пациенток сравнительный анализ минимальных концентраций нистатина и натамицина, ингибирующих рост грибов *Candida* (табл. 1, 2), и установили, что большинство культур *Candida spp.*, выделенных из влагалища (65%) и кишечника (80%), наиболее чувствительны к низким концентрациям натамицина и 94%, соответственно, – к высоким концентрациям нистатина. Результаты нашего исследования продемонстрировали неоспоримое преимущество натамицина – значительно более высокую активность по отношению к грибам как *Candida albicans*, так и *Candida non albicans*.

Анализ результатов лечения пациенток с сочетанием ХРВБК и КДК показал, что после курса терапии рецидива

ХРВВК (натамицин вагинально и перорально) клиническое выздоровление со стороны мочеполового тракта наступило у всех (100%) пациенток: прекратились зуд и жжение, кожа и слизистые побледнели, исчезли трещины и экскориации. Сохранялась лишь инфильтрация в области вульвы как проявление хронического процесса вне рецидива. Культуральное исследование проводилось через 10 дней после окончания терапии. По его результатам у 86% пациенток рост грибов во влагалище отсутствовал, у 24% женщин титр грибов рода *Candida* из влагалища составил  $10^1$ – $10^2$  КОЕ/мл. По результатам культурального исследования материала из кишечника роста грибов не было у 100% пациенток. Побочных явлений при лечении натамицином интравагинально и перорально не выявлено.

Через 6 месяцев после курса поддерживающей терапии натамицином интравагинально у 49 пациенток рецидива ХРВВК не установлено. Только у одной пациентки развился рецидив ХРВВК после 5-го месяца лечения, что было обусловлено несоблюдением режима введения препарата. В общем, эффективность поддерживающей терапии натамицином составила 98%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при сочетанном кандидозном поражении влагалища и кишечника у 50 женщин с ХРВВК в микробиоте обоих локусов преобладали грибы *S. albicans*, соответственно, 76% – во влагалище, 70% – в кишечнике, на долю видов *S. non-albicans* приходилось:

во влагалище – 24%, в кишечнике – 30%. У 86% пациенток культуры грибов рода *Candida*, выделенные из влагалища и кишечника, были идентичны.

По нашему мнению, при сборе анамнеза врач практической медицины должен детализировать возможные изменения у пациентки с ХРВВК со стороны кишечника. Полученные данные могут значительно облегчить патогенетическую диагностику, а следовательно, и оптимизировать подход к лечению рецидива ХРВВК.

Наши микробиологические исследования показали наиболее высокую чувствительность грибов рода *Candida (albicans u non-albicans)* к натамицину, что послужило основанием для назначения этого препарата одновременно как для лечения рецидива ХРВВК (интравагинально), так и для устранения кандидозного дисбиоза кишечника (перорально), а также для поддерживающей 6-месячной интравагинальной терапии ХРВВК. Клиническая и микробиологическая эффективность такого комплексного подхода к лечению женщин с ХРВВК в сочетании с КДК составила: после основного курса терапии – 100%, после поддерживающего курса терапии – 98%. Проведенная и проанализированная нами комплексная терапия пациенток с ХРВВК в сочетании с КДК различными лекарственными формами натамицина, подтвержденная результатами микробиологических и клинических исследований, может быть рекомендована для применения в практике дерматовенеролога и акушера-гинеколога. 

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

**Таблица 1.** Минимальная концентрация нистатина и натамицина, ингибирующая рост грибов рода *Candida spp.*, выделенных из влагалища женщин с сочетанием ХРВВК и КДК

Культуры <i>Candida spp.</i> (количество культур)	Разведение препарата (мг/мл)											
	1 разв.		2 разв.		3 разв.		4 разв.		5 разв.		6 разв.	
	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.
<i>C. albicans</i> (38)	22	-	13	-	1	6	2	16	1	14	-	2
<i>C. krusei</i> (10)	10	-	-	-	-	5	-	3	-	1	-	1
<i>C. glabrata</i> (2)	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-	-	-

**Таблица 2.** Минимальная концентрация нистатина и натамицина, ингибирующая рост грибов рода *Candida spp.*, выделенных из кишечника женщин с сочетанием ХРВВК и КДК

Культуры <i>Candida spp.</i> (количество культур)	Разведение препарата (мг/мл)											
	1 разв.		2 разв.		3 разв.		4 разв.		5 разв.		6 разв.	
	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.
<i>C. albicans</i> (35)	23	-	9	-	1	8	2	18	-	8	-	1
<i>C. krusei</i> (11)	9	-	2	-	-	6	-	5	-	-	-	-
<i>C. glabrata</i> (3)	1	-	2	-	-	1	-	2	-	-	-	-
<i>C. tropicalis</i> (1)	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гомберг М.А., Соловьев А.М., Любопытова Д.А. Урогенитальный кандидоз: этиопатогенез, диагностика и лечение. *Медицинский совет*, 2008, 7-8: 19-25. /Gomberg MA, Soloviev AM, Lyubopytova DA. Urogenital candidiasis: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Meditsinsky Sovet*, 2008, 7-8: 19-25.
2. Мальбахова Е.Т., Арзуманян В.Г., Комиссарова Л.М. Натамицин и препараты азолового ряда: клиническая и лабораторная эффективность при вульвовагинальном кандидозе у небеременных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2012, 11(3): 11-17. /Malbakhova ET, Arzumanyan VG, Komissarova LM. Natamycin and azole agents: clinical and laboratory efficacy in vulvovaginal candidiasis in non-pregnant patients. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*, 2012, 11 (3): 11-17.
3. Куперт А.Ф. Кандидозный вульвовагинит и беременность. Иркутск, 2008, 144. /Kupert AF. Candidiasis vulvovaginitis and pregnancy. Irkutsk, 2008, 144.
4. Буслаяева Г.Н. Клиническая картина и лечение кандидоза кожи у новорожденных и детей раннего возраста. *Клиническая дерматология и венерология*, 2008, 3: 21-25. /Buslaeva GN. Clinical picture and treatment of skin candidiasis in newborns and young children. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*, 2008, 3: 21-25.
5. Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: принципы диагностики и лечения (в помощь практикующему врачу). *Фарматека*, 2010, 14: 25-30. /Prilepская VN. Vulvovaginal candidiasis: the principles of diagnosis and treatment (in aid of the practitioner). *Pharmateca*, 2010, 14: 25-30.
6. Тютюнник В.П., Карапетян Т.Э., Балушкина А.А. Современные принципы диагностики и терапии вульвовагинального кандидоза. *РМЖ*, 2010, 8(19): 1186-1190. /Tyutyunnik VP, Karapetyan TE, Balushkina AA. Modern principles of diagnosis and therapy of vulvovaginal candidiasis. *RMJ*, 2010, 8 (19): 1186-1190.
7. Кузнецова Ю.А., Костыро Я.А., Малова И.О., Карноухова О.Г., Коган Г.Ю. Способ подготовки мягких лекарственных форм, содержащих натамицин и нистатин, для определения их противогрибкового действия. *Вестник Иркутского государственного технического университета*, 2013, 11: 244-249. /Kuznetsova YuA, Kostyro YA, Malova IO, Karnoukhova OG, Kogan GYu. A method for preparing soft dosage forms containing natamycin and nystatin to determine their antifungal activity. *Vestnik Irkutskogo Gosudarstvennogo Tekhnicheskogo Universiteta*, 2013, 11: 244-249.
8. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания Роспотребнадзора. МУК 4.2.1890-04. /Determining the antibiotic sensitivity of microorganisms: Methodological guidelines of Rosпотребнадzor. MUK 4.2.1890-04.
9. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с. /Federal clinical guidelines. Dermatovenereology 2015: Diseases of the skin. Sexually Transmitted Infections. 5th ed., updated and revised. M.: Delovoi Express, 2016. 768 p.
10. Мальбахова Е.Т. Вульвовагинальный кандидоз: видовое разнообразие и чувствительность к противогрибковым препаратам. *Акушерство и гинекология*, 2009, 4: 3-7. /Malbakhova ET. Vulvovaginal candidiasis: species diversity and sensitivity to antifungal agents. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2009, 4: 3-7.
11. Мальбахова Е.Т., Арзуманян В.Г., Комиссарова Л.М., Баев О.Р. Натамицин и препараты азолового ряда: клиническая и лабораторная эффективность при вульвовагинальном кандидозе у небеременных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2012, 11(3): 15-21. /Malbakhova ET, Arzumanyan VG, Komissarova LM, Baev OR. Natamycin and azole agents: clinical and laboratory efficacy in vulvovaginal candidiasis in non-pregnant patients. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*, 2012, 11 (3): 15-21.
12. Малова И.О., Петрунин Д.Д. Натамицин – противогрибковое средство класса полиеновых макролидов с необычными свойствами. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2015, 3: 161-184. /Malova IO, Petrunin DD. Natamycin: antimycotic of polyene macrolides class with unusual properties. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2015, 3: 161-184.
13. Авалуева Е.Б., Шевяков М.А., Успенский Ю.П., Нилова Л.Ю., Жигалова Т.Н., Суворова М.А., Матвеева Н.В. Кандидозный дисбиоз у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и адгезивные свойства *Candida* spp. *Проблемы медицинской микологии*, 2010, 12(1): 10-14. /Avalueva EB, Shevyakov MA, Uspensky YuP, Nilova LYu, Zhigalova TN, Suvorova MA, Matveeva NV. Candidiasis dysbiosis in patients with inflammatory bowel diseases and adhesive properties of *Candida* spp. *Problemy Meditsinskoj Mikologii*, 2010, 12 (1): 10-14.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Малова Ирина Олеговна** – д.м.н., профессор, кафедра дерматовенерологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Иркутск

**Кузнецова Юлия Александровна** – к.м.н., врач дерматовенеролог Иркутского диагностического центра

## В РОССИИ ПРИНЯТЫ НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕРАПИИ ВИЧ

Россия перешла на новые актуализированные клинические рекомендации для терапии пациентов с ВИЧ антиретровирусными (АРВ) препаратами. Минздрав планирует увеличить охват пациентов с ВИЧ антиретровирусной терапией до 75% к 2019 году, а к 2020 году показатель должен достичь 90%. Новый подход к лечению ВИЧ теперь отражен в клинических рекомендациях. Финансирование в РФ программ против ВИЧ выросло на 32% за четыре года, и сейчас составляет 24 млрд рублей. В эти программы включены скрининг, раннее выявление, охват АРВ-терапией пациентов с ВИЧ, профилактика вертикальной передачи от матери к ребенку.

## МИНЗДРАВ ХОЧЕТ РАЗРЕШИТЬ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМ ЛЕЧИТЬСЯ ПО МЕСТУ ПРЕБЫВАНИЯ

Для решения проблемы пациентов с ВИЧ, которым отказывают в медпомощи из-за отсутствия постоянной регистрации, Минздрав предлагает законодательно закрепить положение об учете при формировании территориальной программы бесплатного оказания медпомощи граждан, зарегистрированных не только по месту жительства, но и по месту пребывания.

В Минздраве сообщили, что «представили в правительство РФ предложения по совершенствованию законодательства в целях обеспечения оказания медпомощи гражданам, не имеющим регистрации по месту пребывания». Эти предложения предусматривают единые правила реализации госгарантий по лекарственному обеспечению антиретровирусными препаратами лиц, инфицированных ВИЧ. В Минздраве также пояснили, что речь идет «о законодательном закреплении положений о том, чтобы при формировании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медпомощи субъектами РФ учитывались граждане, не только зарегистрированные по месту жительства, но и также зарегистрированные по месту пребывания».



# ОСТРЫЙ ЦИСТИТ

## В ПРАКТИКЕ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА

В обзоре литературы рассматриваются современные данные о диагностике и лечении острого цистита. Освещены вопросы эпидемиологии и этиологии острого цистита. Приводятся основные и альтернативные схемы лечения острого цистита с позиции доказательной медицины.

**Ключевые слова:** инфекция мочевыводящих путей, цистит, Фосфомицин.

V.A. KAPTILNYY, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

### ACUTE CYSTITIS IN THE PRACTICE OF AN OBSTETRICIAN-GYNECOLOGIST

This review of literature discusses modern data on the diagnosis and treatment of the acute cystitis. Epidemiology and etiology of acute cystitis are described. The basic and alternative treatment protocols for the acute cystitis are presented from the documented medicine viewpoint.

**Keywords:** urinary tract infection, cystitis, fosfomicin.

### ТЕРМИНОЛОГИЯ

Традиционно используется термин «острый цистит» как проявление острой неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей (МВП), которая ограничивается только мочевым пузырем. Неосложненная инфекция нижних МВП не имеет признаков или симптомов, указывающих на выход воспалительного процесса за пределы мочевого пузыря.

Необходимо остановиться на отдельной группе пациентов с имеющимся основным урологическим заболеванием (таким как нефролитиаз, стриктуры МВП, стенты, нефростомы, длительное нахождение мочевого катетера, наличие иных аномалий развития МВП), иммунокомпрометирующие состояния (такие как нейтропения или ВИЧ-инфекция) или плохо поддающийся коррекции сахарный диабет: такие пациенты подвержены более высокому риску развития инфекции мочевых путей (ИМП) и могут иметь более серьезные осложнения. Соответственно, у данной группы пациентов должны быть использованы другие схемы обследования и иные антибактериальные препараты, нежели у пациентов с неосложненной инфекцией МВП, без сопутствующей урологической и экстрагенитальной патологии. К этой же категории пациентов необходимо отнести беременных и реципиентов при почечной трансплантации, которые также должны иметь иной алгоритм обследования и лечения.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Острый цистит среди женщин чрезвычайно распространен и представляет серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему. В США ежегодно регистрируется свыше 7 млн обращений к врачу по поводу ИМП, при этом более 2 млн составляют клинические проявления цистита [1], а 10% из обратившихся страдают хроническим рецидивирующим циститом. Частота реци-

дивирования после первого эпизода цистита составляет 50%, у некоторых женщин рецидивы отмечаются более 3 раз в год [2]. В России распространенность острого цистита составляет 26–36 млн случаев в год [3, 4].

Согласно данным скринингового обследования, проведенного в Москве в Клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева среди беременных, 14,8% женщин в течение беременности перенесли какой-либо вариант инфекций мочевыводящих путей. Преобладающей инфекцией была бессимптомная бактериурия, обнаруженная у 11,1% беременных. Острый пиелонефрит выявлен у 1,5% беременных, острый цистит – у 1,9%, хламидийный уретрит – у 0,3% беременных [5] (рис. 1).

### ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Главным предрасполагающим фактором ИМП считается сравнительно короткое расстояние между анусом и уретрой, что объясняет, почему женщины подвергаются более высокому риску заболевания, чем мужчины. Патогенез цистита ассоциирован с колонизацией пред-

**Рисунок 1. Распространенность инфекции мочевыводящих путей у беременных**



дверия влагалища уропатогенами кишечной флоры, за которой следует восходящее инфицирование мочевого пузыря через мочеиспускательный канал, а в случае пиелонефрита – почек через мочеточники.

К другим факторам риска развития цистита среди здоровых женщин относят недавний половой контакт и отягощенный анамнез по ИМП. Использование презервативов с покрытием из спермицидов, влагалищных диафрагм или только спермицидов также связано с повышенным риском возникновения цистита [1].

## МИКРОБИОЛОГИЯ

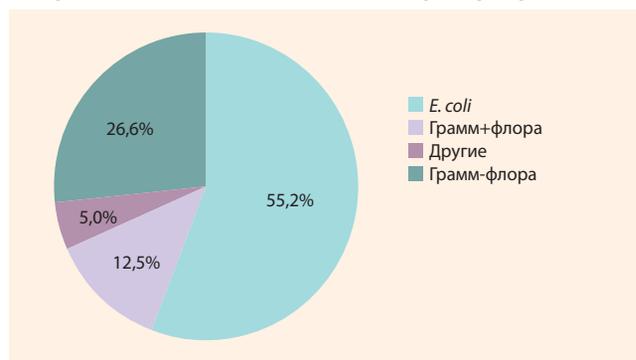
*Escherichia coli* – наиболее частый возбудитель цистита (от 75 до 95% случаев), остальные случаи острого цистита обусловлены другими представителями семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) и другими бактериями, такими как *Staphylococcus saprophyticus*. Другие грамотрицательные и грамположительные виды редко выделяются при остром цистите при отсутствии предшествующей антимикробной терапии [6].

Микробный спектр острого цистита у пациентов, недавно получавших антибактериальную терапию, более широк и включает другие грамотрицательные бактерии (например, *Pseudomonas*), энтерококки и стафилококки. Таким образом, определение вида возбудителя и его антибиотикорезистентности имеет важное значение, особенно у пациентов с дополнительными факторами риска [7].

Среди здоровых небеременных женщин выделение из образца мочи таких микроорганизмов, как лактобациллы, энтерококки, стрептококки группы В и коагулаза-отрицательные стафилококки, отличные от *S. saprophyticus*, чаще всего представляют собой контаминацию [8]. Тем не менее было бы рационально рассмотреть эти микроорганизмы как вероятные возбудители у женщин с симптомами ИМВП, когда они обнаружены в средней порции мочи в высоком титре и в виде монокультуры (т. е. без роста других бактерий). Тот факт, что такие организмы редко являются причиной острого цистита у женщин, подтверждается исследованиями у 202 небеременных женщин в период пременопаузы с острым циститом, которые тщательно собрали среднюю порцию утренней мочи и впоследствии подверглись катетеризации уретры, чтобы собрать образец мочи из мочевого пузыря [9]. По результатам данного исследования наблюдалось высокое совпадение между образцами мочи, полученными при свободном мочеиспускании и катетеризации, при выявлении *E. coli* (даже при количестве до 10 колониеобразующих единиц [КОЕ] / мл), *K. pneumoniae* и *S. saprophyticus*. Напротив, энтерококки и стрептококки группы В были выделены из 20 и 25 образцов при самопроизвольном мочеиспускании соответственно, но только из двух образцов, полученных при катетеризации. В большинстве случаев в данных образцах мочи рост микроорганизмов составлял  $<10^4$  КОЕ / мл, при этом также выделялась *E. coli*.

По результатам нашего исследования в культуре мочи у беременных с наибольшей частотой определялась *E. coli* (55,9%). Остальные возбудители были представлены:

**Рисунок 2. Структура возбудителей неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей у беременных**



- грамотрицательными бактериями семейства *Enterobacteriaceae* (12,5%): *Klebsiella spp.* (4,2%), *Proteus spp.* (3,3%), *Enterobacter spp.* (5,0%);
- грамположительными стрепто-, стафилококками (26,6%);
- другими микроорганизмами, не вошедшими в первые две группы: *Pseudomonas spp.*, *Corynebacterium stratum*, *Candida spp.* и пр. (5,0%) [5] (рис. 2).

Приведенные данные демонстрируют снижение частоты высеивания кишечной палочки (55,9%) относительно данных литературы у небеременных женщин при одновременном увеличении грамположительной стрепто-, стафилококковой флоры (26,6%).

## ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *E. COLI*

Получаемые данные в проспективных фармакоэпидемиологических исследованиях должны создавать основу для выбора эмпирической антимикробной терапии в случае острого цистита. Об увеличении резистентности кишечной палочки сообщалось во многих регионах по всему миру. Одним из главных факторов риска развития ИМП с резистентными микроорганизмами является недавнее применение антимикробного препарата широкого спектра действия [9, 10]. Всеми исследователями отмечается, что необходим постоянный мониторинг локальной распространенности резистентности для оптимизации эмпирической антибактериальной терапии.

Чувствительность *in vitro* к *E. coli* значительно варьируется по географическому региону. В четырех крупных исследованиях общие показатели резистентности были выше в медицинских центрах в Соединенных Штатах, чем в Канаде, и выше в Португалии и Испании, чем в других европейских странах [11]. В целом показатели устойчивости  $>20\%$  были зарегистрированы во всех регионах для ампициллина и во многих регионах для триметоприма (с сульфаметоксазолом или без него).

Нитрофурантоин, фосфомицин и пивмециллин (последний в России не зарегистрирован) продемонстрировали хорошую активность *in vitro* во всех странах, где проходили исследования [11], и, таким образом, являются подходящими препаратами первой линии для лечения острого неосложненного цистита [12].

Уровень резистентности для пероральных цефалоспоринов первого и второго поколений и амоксициллин-клавулановой кислоты является региональным, но обычно составляет менее 10%.

Показатели резистентности к фторхинолону составляли <10% в большинстве районов Северной Америки и Европы, но с течением времени наблюдалась явная тенденция к увеличению уровня резистентности [11, 13]. В исследовании образцов мочи с *E. coli* у амбулаторных пациентов в Соединенных Штатах показатели резистентности к ципрофлоксацину увеличились с 3 до 17% в период между 2000 и 2010 гг. [14]. В популяционном исследовании, включавшем более 5000 образцов мочи с верифицированной кишечной палочкой, собранных в Миннесоте в период с 2005 по 2009 г., заболеваемость, обусловленная устойчивыми штаммами к фторхинолонам и/или триметоприм-сульфаметоксазолу (ко-тримоксазол), увеличилась среди пациентов старшего возраста [13]. Одно из предостережений при интерпретации этих данных заключается в том, что лаборатории имеют тенденцию переоценивать истинные показатели уровня резистентности, поскольку образцы мочи могут быть получены от пациентов, у которых была некорректно подобрана стартовая терапия или есть конкретные факторы риска возникновения резистентности, такие как недавние поездки в регионы, где распространены полирезистентные штаммы бактерий, или недавнее применение антимикробных препаратов [15].

Ко-тримоксазол является препаратом, который есть в большинстве клинических рекомендаций: данный препарат рекомендуется для профилактического приема при наличии факторов риска развития резистентности у женщин с острым циститом, а также после международных поездок [16]. Кроме того, клинические исследования (Gupta K., Raz et al.), *in vitro* и математическое моделирование показали, что 20-процентная распространенность резистентности должна быть порогом, при котором ко-тримоксазол не следует использовать для эмпирического лечения острого цистита.

Для других антимикробных агентов недостаточно данных для определения их уровней резистентности, при

которых вероятность отказа от данного препарата перевешивает потенциальную пользу; выбор зависит от решения лечащего врача. Кроме того, важно, чтобы клиницисты понимали, что локальные показатели резистентности, сообщаемые в антибиограммах, часто искажаются культурами бактерий, полученными от госпитализированных пациентов или лиц со сложной комбинированной инфекцией, и, соответственно, могут неточно прогнозировать популяционную восприимчивость у женщин с острым циститом, у которых показатели резистентности, как правило, ниже [14].

Тем не менее уровень резистентности неуклонно увеличивается, в т. ч. среди штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL). Увеличение числа штаммов, продуцирующих ESBL, было описано среди пациентов с острым простым циститом во всем мире [17]. В частности, во всем мире появились сообщения о специфическом штамме *E. coli*, тип последовательности 131 (ST131), как об основной причине устойчивости к фторхинолону у ESBL-продуцирующих *E. coli* [18].

По результатам нашего исследования наибольшей активностью *in vitro* в отношении *E. coli* обладает фосфомицин (0% резистентных штаммов), высокой активностью – цефазолин (4,5%), цефуроксим (3,4%), цефотаксим (1,7%), амоксициллин/клавуланат (3,4%), нитрофурантоин (4,3%), гентамицин (4,3%). При этом выявлена высокая резистентность *E. coli* к ампициллину (31,6% резистентных штаммов) и оксациллину (47,8%). Таким образом, терапию данными препаратами следует считать нерациональной [5] (рис. 3).

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Классические клинические проявления цистита состоят из дизурии, учащенного мочеиспускания, императивных позывов к мочеиспусканию и надлобковой боли. Также часто наблюдается гематурия [3].

Симптомы цистита иногда могут быть стертыми и неоднозначными, особенно у пожилых женщин. У данного контингента может быть ряд неспецифических симптомов (таких как хроническая дизурия или недержание

**Рисунок 3.** Уровень резистентности *E. coli* к антибактериальным препаратам, %



мочи), которые имитируют симптомы цистита. Систематический обзор исследований, оценивающих диагностику ИМП среди людей старше 65 лет, показал, что такие симптомы, как хроническая никтурия, недержание мочи и нарушение мочеиспускания, были достаточно распространены и неспецифичны для ИМП [19].

Точно так же среди ослабленных пациентов многие симптомы, такие как слабость, изменение функционального статуса МВП, часто приписываются ИМП, но данные дообследования свидетельствуют о том, что они не являются предикторами бактериурии или цистита. В одном когортном исследовании среди жителей дома престарелых были получены данные о симптомах ИМП: среди клинических признаков, которые приписывались априори к ИМП (включая изменение походки, изменение функционального статуса, лихорадку или озноб), только при острой дизурии и изменении характеристик мочи (макрогематурия, изменение цвета или запаха) было получено лабораторное подтверждение их инфекционного характера. Однако изменение психического статуса было связано с наличием как пиурии, так и бактериурии у обследованных пациентов [20].

Однако другие исследования, которые изучали сопутствующие заболевания, не обнаружили никакой связи между бактериурией у престарелых пациентов с изменениями их психического статуса (такими как повышенное беспокойство, замешательство или агрессия) [21]. Среди пациентов с бактериурией, по-видимому, нет связи между этими неспецифическими изменениями психического статуса и мочевыми маркерами воспаления (интерлейкин-6) [22]. Кроме того, лечение бактериурии у пациентов с острым бредом или неспецифическими симптомами нарушения общего состояния не было связано с улучшением психического или функционального статуса (но было ассоциировано с *Clostridium difficile*) [23, 24].

Хотя мутная или зловонная моча может быть связана с бактериурией (как показано у жителей дома престарелых [20]), пока нет доказательств относительно целесообразности лечения пациентов с этими жалобами до появления классических симптомов цистита. Цвет и запах мочи зависят от приема определенных продуктов, обезвоживания, могут зависеть и от других неинфекционных факторов. Таким образом, увеличение потребления жидкости и тщательное наблюдение являются разумными подходами к пациентам, которые жалуются на изменения запаха или цвета мочи.

Лихорадка, озноб, боли и судороги в мышцах и другие признаки системного заболевания несовместимы с диагнозом острого цистита и могут свидетельствовать о пиелонефрите или другом осложнении инфекции МВП.

## ДИАГНОСТИКА

Острый цистит следует заподозрить у женщин с симптомами дизурии, учащенного мочеиспускания или императивными позывами и/или надлобковой болью, особенно при отсутствии вагинальных симптомов (например, вагинального зуда или синдрома влагалищных выделе-

ний). Вероятность цистита составляет более 50% у женщин с любым из этих симптомов и более 90% у женщин с дизурией и учащенным мочеиспусканием без симптомов влагалищных выделений или раздражения наружных половых органов.

Пациентку следует спросить об эпизодах лихорадки/озноба и боли в боку. Физический осмотр для постановки диагноза не требуется. Гинекологический осмотр проводится, если присутствуют симптомы или признаки, указывающие на вагинит или уретрит. При лихорадке ( $>37,7$  °C) и наличии других признаков или симптомов системного заболевания (озноба, ухудшения общего состояния, выраженной усталости или недомогания), болей в боку состояние пациента должно быть оценено с позиции наличия осложненной инфекции МВП или восходящего инфицирования.

***Об увеличении резистентности кишечной палочки сообщалось во многих регионах по всему миру. Одним из главных факторов риска развития ИМП с резистентными микроорганизмами является недавнее применение антимикробного препарата широкого спектра действия***

Для большинства женщин с подозрением на острый цистит, особенно с классическими симптомами, никаких дополнительных исследований для постановки диагноза не требуется.

Однако у женщин, у которых есть клинические признаки, неоднозначно указывающие на цистит (например, симптомы атипичного мочеиспускания), анализ мочи является необходимым в диагностическом отношении, поскольку отсутствие пиурии свидетельствует не в пользу цистита [24].

Культуральное исследование мочи с определением чувствительности, как правило, не требуется у женщин с острым циститом, но должно выполняться у пациентов, которые подвержены риску инфицирования устойчивыми микроорганизмами. Также культуральное исследование рекомендуется у пациентов с факторами риска развития инфекций, например, с урологическими аномалиями, находящимися в условиях иммунокомпрометирования или плохо контролируемого сахарного диабета, независимо от других факторов риска развития резистентности.

Тесты на беременность должны быть предложены женщинам детородного возраста, когда нет возможности исключить беременность по данным опроса и при планировании антибиотикотерапии, например, фторированными хинолонами.

Исследование крови считается нерациональным у пациентов с острым циститом.

Анализ мочи для оценки пиурии является главным лабораторным диагностическим тестом для ИМП. Этот тест не является обязательным у женщин с типичными симптомами острого цистита (у которых диагноз может

быть поставлен только по симптомам), но он может быть полезен в случаях, когда клинические симптомы не являются типичными. Пиурия присутствует почти у всех женщин с острым циститом; ее отсутствие предполагает альтернативный диагноз [24].

Наиболее точным методом оценки пиурии является исследование мочи по Нечипоренко; аномальным результатом является  $\geq 10$  лейкоцитов/мкл [24]. Однако этот лабораторный тест обычно не является рутинным. Наличие гематурии является полезным диагностическим симптомом, поскольку гематурия часто сопровождается ИМП, но нехарактерна для уретрита или вагинита. Однако гематурия не является предиктором осложненной инфекции и не изменяет подход к терапии.

**Во всем мире появились сообщения о специфическом штамме *E. coli*, тип последовательности 131 (ST131), как об основной причине устойчивости к фторхинолону у *ESBL*-продуцирующих *E. coli***

Dipsticks (тест-полоски) представляют собой коммерческие экспресс-полоски, которые обнаруживают присутствие лейкоцитарной эстеразы (фермента, высвобождаемого лейкоцитами, отражающими пиурию) и нитрита (что характеризует присутствие бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, которые превращают нитрат мочевины в нитрит) [3, 8].

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИКРОБНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Каузативные микроорганизмы и их профили чувствительности часто предсказуемы у женщин с острым циститом, поэтому обычные методы лечения часто эффективны и не требуют бактериологической верификации. Однако, учитывая увеличение распространенности резистентности к противомикробным препаратам среди уропатогенов, получение культуры мочи перед началом терапии оправданно у пациентов с наличием факторов риска развития резистентности к противомикробным препаратам и с риском развития осложнений.

Если в лабораторию направляется даже «нечистая» культура мочи, клиницист должен адекватно оценить количественные показатели *E. coli*: если она высевается по меньшей мере до  $10^3$  КОЕ/мл, то, скорее всего, речь идет об ИМП. *E. coli* не следует интерпретировать как контаминацию, если она определяется в смешанной культуре среди других бактерий, поскольку практически любой рост *E. coli* в средней порции мочи у пациента с симптомами ИМП отражает обсеменение мочевого пузыря [25]. Рост других организмов, которые обычно считаются «загрязняющими» штаммами – контаминацией (такие как лактобактерии, энтерококки, стрептококки группы В и несапрофитные коагулазо-отрицательные стафилококки), можно рассматривать как этиологически значимые, когда они обнаруживаются в моче с высоким титром и в монокультуре.

Бактериурия с или без пиурии при отсутствии каких-либо симптомов ИМП называется *бессимптомной бактериурией* и обычно не требует лечения у небеременных, а у лиц с катетером/стентом/нефростомой или лиц, которым проводятся какие-либо урологические манипуляции, решение принимается индивидуально, с позиции осложненного течения ИМП.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Целый ряд инфекционных и неинфекционных процессов могут вызывать симптомы дизурии, учащенного мочеиспускания, императивные позывы к мочеиспусканию, надлобную боль и/или гематурию [8].

■ Вагинит. У женщин с дизурией наличие обильных выделений из влагалища и/или запаха, зуда, диспареунии при отсутствии учащенного или императивного мочеиспускания должно побуждать к рассмотрению диагноза вагинита. Причинами развития вагинита могут быть дрожжеподобные грибы, трихомонады, кишечная флора, а также дисбиотический процесс – бактериальный вагиноз.

■ Уретрит. Оценка уретрита оправданна у сексуально активных женщин с дизурией, особенно при наличии пиурии в первой порции мочи, но без бактериурии. Причинами развития уретрита у женщин могут быть хламидии, гонококки, трихомонады, грибы рода *Candida*, вирус простого герпеса; могут быть также неинфекционные причины (применение противозачаточного геля).

■ Синдром болезненного мочевого пузыря или интерстициальный цистит. Это состояние обычно сопровождается уменьшением емкости мочевого пузыря и не имеет инфекционной природы. Данный диагноз – это диагноз исключения, который правомочен у женщин с постоянным дискомфортом, связанным с мочеиспусканием: с симптомами дизурии, учащенным и/или императивным мочеиспусканием, но без каких-либо признаков ИМП или других идентифицируемых причин (например, новообразования).

■ Гиперактивный мочевой пузырь. Основным симптомом гиперактивного мочевого пузыря является императивность мочеиспускания, которая может сочетаться с учащенным мочеиспусканием и никтурией. Причинами недержания мочи могут стать психологические нарушения, депрессия, социальная дезадаптация и, в ряде случаев, сексуальная дисфункция [26].

■ Воспалительные заболевания органов малого таза. В этом случае тазовые боли и боли в нижних отделах живота сопровождаются лихорадкой, однако это не исключает присутствие дизурии. Признаки слизисто-гнойных эндоцервикальных выделений или болезненность тракций за шейку матки при гинекологическом осмотре указывают на воспалительные заболевания органов малого таза.

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Выбор антибактериального препарата при остром цистите зависит от риска наличия грамотрицательного микроорганизма с множественной лекарственной устой-

чивостью (MDR) как главного фактора неэффективности эмпирической антибактериальной терапии.

*Низкий риск резистентности.* Для пациентов, у которых нет факторов риска развития грамотрицательной MDR-инфекции, лечащим врачом должен быть выбран один из антимикробных препаратов первой линии: моногидрат нитрофурантоина, триметоприм-сульфаметоксазол, фосфомицин или пивмециллинам (в России не зарегистрирован).

*Препараты первой линии.* Предпочтительными препаратами для эмпирической терапии острого простого цистита являются моногидрат нитрофурантоина, триметоприм-сульфаметоксазол, фосфомицин. Выбор этих препаратов обусловлен оптимальным балансом между эффективностью и побочными эффектами (включая риск развития антибиотикорезистентности) [12]. Эти препараты являются однородными с точки зрения их эффективности и возможности развития побочных эффектов, однако оптимальный антимикробный препарат в одной области может отличаться от такового в другом, в зависимости от данных локальной резистентности.

Как указывалось выше, по результатам фармакоэпидемиологического исследования, проведенного нами в Москве, наибольшей активностью *in vitro* в отношении *E. coli* обладает фосфомицин (0% резистентных штаммов) [5].

Таким образом, выбор между ними должен быть индивидуализирован на основе данных о локальной резистентности, с учетом особенностей пациента (аллергия, переносимость, ожидаемая приверженность терапии), доступности и стоимости курса лечения.

*Информация о дозировке, ожидаемой эффективности и дополнительные сведения о препаратах*

■ Моногидрат нитрофурантоина дозируется по 100 мг перорально 2 р/сут в течение 5 дней. Рандомизированные исследования демонстрируют от 79 до 92% клинического выздоровления при использовании 5–7-дневного курса лечения с формированием минимальной устойчивости [27–29]. Более высокие показатели неудач при лечении острого цистита отмечались при применении более коротких курсов. Нитрофурантоин имеет минимальный потенциал к формированию резистентных штаммов. Нитрофурантоин не следует назначать, если есть подозрение на острый пиелонефрит или если клиренс креатинина составляет <30 мл/мин. Клинические исследования показали, что препарат эффективен и безопасен при легкой форме почечной недостаточности даже у пожилых женщин [30–32].

■ Ко-тримоксазол (Trimethoprim-sulfamethoxazole) выпускается как двухкомпонентный препарат (160/800 мг), применяется перорально 2 р/сут в течение 3 дней. Рандомизированные исследования описывают от 79 до 100% клинической эффективности 3–7-дневного курса лечения [27]. Триметоприм-сульфаметоксазол не следует назначать, если известно, что распространенность локальной резистентности превышает 20% [3, 5]. В некоторых странах триметоприм (100 мг 2 р/сут в течение 3 дней) используется вместо триметоприма-сульфаметоксазола и считается эквивалентным ему.

■ Фосфомицин применяется следующим образом: 3 г порошка, растворяемого в воде, в виде 1 пероральной дозы. В одном рандомизированном исследовании сообщалось о клиническом излечении более 91% пациентов и высокой скорости развития антибактериального эффекта, аналогичной таковой нитрофурантоина [33–35]. Фосфомицин также не следует применять, если есть подозрение на острый пиелонефрит.

Если существует диагностическая неопределенность в дифференциации острого цистита и начинающегося острого пиелонефрита, рекомендуется лечить пациента, как при инфекции верхних МВП (включая пиелонефрит). В частности, следует избегать использования нитрофурантоина, фосфомицина и пивмециллинама, поскольку они не достигают адекватных концентраций в почечной ткани [12].

### Альтернативные варианты применения противомикробных препаратов

Если какие-либо факторы (такие как аллергия или высокий риск наличия резистентных штаммов) исключают использование вышеуказанных противомикробных препаратов первой линии, предпочтительными являются пероральные бета-лактамы (кроме пивмециллинама) и (если бета-лактамы не могут использоваться) фторхинолоны, однако они запрещены к приему у беременных.

Приемлемые бета-лактамы включают амоксициллин-клавуланат (500 мг 2 р/сут), цефподоксим (100 мг 2 р/сут), цефдинир (300 мг 2 р/сут) и цефадроксил (500 мг 2 р/сут), каждый – в течение 5–7 дней. Более короткий курс не является адекватным. Другие бета-лактамы, такие как цефалексин (500 мг 2 р/сут), менее изучены, но могут применяться. Ампициллин или амоксициллин не следует использовать для эмпирического лечения, учитывая высокую распространенность резистентности к этим агентам [3, 5, 11]. В общем, бета-лактамы являются препаратами второй линии, потому что они менее эффективны и имеют более потенциальные побочные эффекты, чем другие противомикробные средства при лечении ИМП [5, 36].

***Культуральное исследование мочи с определением чувствительности, как правило, не требуется у женщин с острым циститом, но должно выполняться у пациентов, которые подвержены риску инфицирования устойчивыми микроорганизмами***

В нашем исследовании при проведении антибиотикотерапии неосложненной ИМП сравнивалась эффективность однократного применения 3 г фосфомицина (35 пациенток) и курса амоксициллин-клавуланата внутрь по 375 мг 3 р/сут в течение 7 дней (47 пациенток). Согласно полученным данным, оба препарата обладают высокой микробиологической эффективностью: фосфомицин – 100%, амоксициллин-клавуланат – 93,6%. После бактериологического контроля образца мочи, проведен-

ного в течение первых суток после завершения курса терапии, у 6,4% пациенток, принимавших амоксициллин-клавуланат, была отмечена персистенция микроорганизма в мочевых путях. В группе пациенток, принимавших фосфомицин, ни одного случая персистенции микроорганизма отмечено не было, также в данной группе не было зафиксировано каких-либо побочных явлений. В то же время среди пациенток, принимавших амоксициллин-клавуланат, наблюдались различные побочные явления в виде тошноты, чувства тяжести, болей в желудке и диареи. Также стоит отметить высокую комплаентность и более низкую стоимость фосфомицина по сравнению с курсом амоксициллина-клавуланата (в 1,5 раза) [5].

**Если в лабораторию направляется даже «нечистая» культура мочи, клиницист должен адекватно оценить количественные показатели *E. coli*: если она высевается по меньшей мере до  $10^3$  КОЕ/мл, то, скорее всего, речь идет об ИМП**

Если бета-лактамы не могут быть использованы (например, из-за аллергии), то прием ципрофлоксацина (250 мг 2 р/сут или 500 мг/сут пролонгированного высвобождения) или левофлоксацина (250 мг ежедневно), каждый в течение 3 дней, является разумным альтернативным вариантом. Другие менее часто используемые фторхинолоны, которые являются эффективными, включают офлоксацин и норфлоксацин. Моксифлоксацин достигает более низких концентраций, чем другие фторхинолоны, и его не следует использовать. Несколько рандомизированных исследований показали, что фторхинолоны очень эффективны для лечения острого цистита и более эффективны, чем бета-лактамы [37]. Однако возрастающие темпы резистентности снижают эффективность данного класса антибактериальных препаратов. Кроме того, из-за высокого риска развития побочных системных эффектов при лечении острого цистита использовать фторхинолоны следует только в том случае, если нельзя применить другие препараты (например, бета-лактамы). По возможности фторхинолоны должны быть зарезервированы для более тяжелых инфекций, чем острый цистит [38]. Если используются фторхинолоны, пациент должен быть осведомлен о редких, но потенциально серьезных побочных эффектах со стороны скелетно-мышечной и нервной систем.

Если нет возможности использовать какой-либо препарат первой линии, бета-лактамы или фторхинолоны, рекомендуется провести бактериологическое исследование образца мочи с определением спектра антибиотикочувствительности, и на основании этого выбрать антимикробный препарат. Исследования среди пациенток с острым циститом без сопутствующих заболеваний продемонстрировали, что в подобной ситуации отложить антимикробную терапию до тех пор, пока не будут получены результаты культурального исследования,

является безопасной стратегией [39]. В данной ситуации до начала приема противомикробных препаратов могут быть использованы анальгетики в качестве симптоматической терапии.

### Высокий риск резистентности

Для пациентов, у которых есть факторы риска развития MDR в отношении грамотрицательной флоры, рекомендуется сначала получить культуру мочи и определить восприимчивость уропатогенов к антибактериальным препаратам. Для эмпирического лечения могут быть использованы пероральные препараты: моногидрат нитрофурантоина (100 мг перорально 2 р/сут в течение 5 дней), фосфомицин (3 г порошка, растворенного в воде, в виде разовой дозы) или, если имеется, пивмециллиам (400 мг перорально 2 р/сут в течение 5–7 дней), если у пациента нет бактериологического заключения с документально подтвержденной резистентностью к этим препаратам за предыдущие 3 мес.

Клинические исследования демонстрируют, что нитрофурантоин, фосфомицин и пивмециллиам по-прежнему сохраняют активность против некоторых MDR-микроорганизмов, включая штаммы, продуцирующие ESBL [17, 36, 40, 41]. В качестве примера в исследовании «случай – контроль», в котором участвовали 113 пациентов с ИМП, продуцирующими ESBL, у *E. coli* не была обнаружена резистентность к фосфомицину, а показатели клинической эффективности были достаточно высокими (93%) [36].

### Стратегия борьбы с резистентностью к антимикробным препаратам

Учитывая, что терапия острого цистита связана с возрастанием частоты резистентности к противомикробным препаратам и имеет низкий риск восходящего инфицирования у пациентов без сопутствующих факторов риска, особый интерес представляют стратегии лечения острого цистита без применения антимикробных препаратов (например, использование противовоспалительных препаратов или применение отсроченного лечения), но данная тактика требует дальнейшего изучения до официальных рекомендаций об альтернативных путях лечения [39, 42].

**В нашем исследовании при проведении антибиотикотерапии неосложненной ИМП сравнивалась эффективность однократного применения 3 г фосфомицина (35 пациенток) и курса амоксициллин-клавуланата внутрь по 375 мг 3 р/сут в течение 7 дней (47 пациенток)**

В одном исследовании 241 женщина с острым циститом без факторов риска развития осложнений рандомизированно получала ибупрофен (400 мг 3 р/сут в течение 3 дней): при оценке результатов лечения было выявлено более длительное сохранение симптомов по

сравнению с теми, кто получал фосфомицин в виде одной дозы 3 г [42].

В группе женщин, получавших изначально ибупрофен, намного реже принимали дополнительно какие-либо противомикробные препараты по сравнению с группой принимавших изолированно фосфомицин (35% против 100%); женщины, получавшие ибупрофен, нуждались в дополнительной терапии противомикробными препаратами, а в последующем наблюдении имели более высокий уровень серьезных побочных эффектов, включая пять случаев пиелонефрита (2%) по сравнению с одним случаем (0,4%) в группе фосфомицина. Аналогичные результаты были обнаружены в исследовании по сравнению диклофенака с норфлоксацином [43]. Таким образом, противовоспалительные агенты самостоятельно не могут быть рекомендованы в качестве первоначального подхода к лечению острого цистита.

### СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Симптомы острого цистита должны нивелироваться на фоне антимикробной терапии в течение 48 ч. Фактически дизурия обычно уменьшается в течение нескольких часов после начала антимикробной терапии [44]. Однако у некоторых пациентов с тяжелой дизурией для облегчения дискомфорта может быть использовано обезболивающее средство для мочеиспускания, такое как феназопиридин 3 р/сут. Феназопиридин – анальгетик, применяемый при воспалительных заболеваниях мочевого пузыря и мочевыводящих путей. Феназопиридин выводится с мочой, вызывает местный обезболивающий эффект путем воздействия на слизистую оболочку мочевыводительного тракта. Возможным механизмом действия препарата является неизбирательное ингибирование циклооксигеназы. Обычно достаточно 2-дневного курса, пока разовьется ответ на антимикробную терапию. Феназопиридин не следует использовать более длительно, поскольку он может стирать симптомы, требующие клинической оценки.

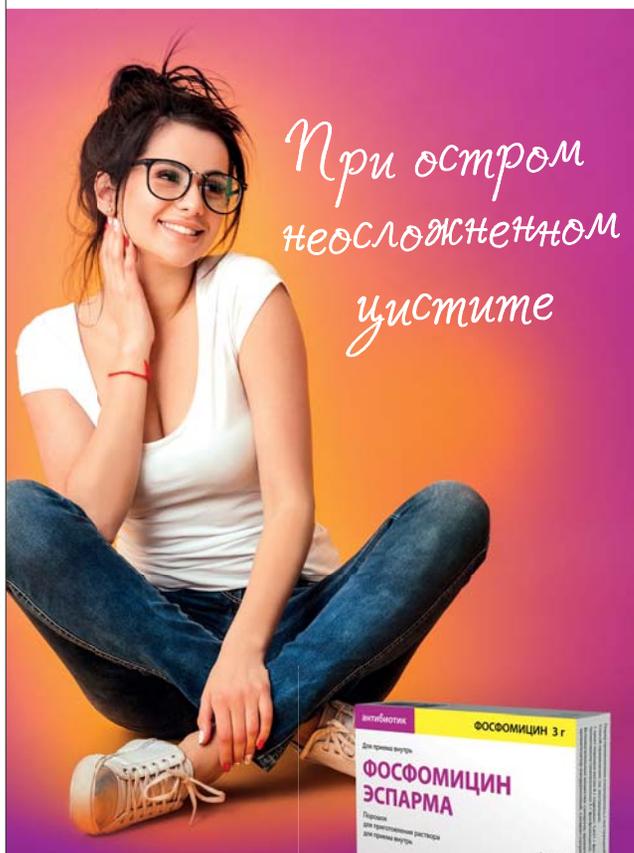
### РЕЗЮМЕ И РЕКОМЕНДАЦИИ

■ *Острый неосложненный цистит* – проявление острой инфекции нижних мочевыводящих путей, которая ограничивается только мочевым пузырем. Такие инфекции не имеют признаков или симптомов, указывающих на наличие инфекции, выходящей за пределы мочевого пузыря.

■ *Escherichia coli* – наиболее частый этиологический фактор острого цистита, при этом цистит также вызывается другими видами семейства *Enterobacteriaceae*, такими как *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis*; и другими бактериями, такими как *Staphylococcus saprophyticus*. Микробный спектр возбудителей цистита у пациентов с недавними курсами антимикробных препаратов может быть более широким и включать другие грамотрицательные бактерии (например, *Pseudomonas*), энтерококки и стафилококки.



Инновации для качества жизни



При остром  
неосложненном  
цистите



## ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА

- Короткий курс лечения: всего 1 пакетик
- Детям с 12 лет

**ВНИМАНИЕ! НОВИНКА!**



[www.esparma-gmbh.ru](http://www.esparma-gmbh.ru)

Рег. уд. № ЛП-003099 от 20.07.2015  
Реклама.

Представительство фирмы «Эспарма ГмБХ» в России:  
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306  
тел.: +7(499) 579-33-70

ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.  
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

■ Об увеличении скорости резистентности к уропатогенам сообщалось во всем мире. Факторы риска формирования резистентных штаммов включают недавнее использование противомикробных препаратов, поездки в некоторые районы мира, где распространены организмы с множественной лекарственной устойчивостью (MDR).

■ Классические клинические проявления цистита состоят из дизурии, учащенного мочеиспускания, императивных позывов к мочеиспусканию и надлобковой боли. Симптомы цистита могут быть стертыми у пожилых или ослабленных женщин, у которых также может быть ряд неспецифических урологических симптомов (таких как хроническая дизурия или недержание мочи), что может имитировать симптомы цистита.

**Препаратом выбора среди представителей первой линии можно считать фосфомицин 3 г однократно, учитывая его высокую эффективность *in vitro* и *in vivo*, отсутствие побочных эффектов при его применении, однозначную экономическую выгоду и высокую комплаентность пациентов**

■ У женщин с классическими симптомами цистита не требуется дополнительное обследование для постановки диагноза. Для женщин с атипичными симптомами диагноз подтверждается наличием пиурии и бактериурии в анализе мочи и/или культуральном исследовании. Хроническая никтурия, хроническое недержание, слабость и недомогание, мутная или зловонная моча – это неспецифические признаки, которые не должны побуждать врача к регулярному взятию образцов мочи для исключения цистита.

■ Выбор антимикробного препарата при остром цистите зависит от вероятности инфицирования грамотрицательным штаммом с MDR. Перед началом терапии бактериологическое исследование мочи рекомендовано пациентам, у которых есть факторы риска развития резистентности к противомикробным препаратам или более серьезная инфекция (например, те, у кого имеются урологические аномалии, плохо контролируемый сахарный диабет, или у иммунокомпрометированных пациентов).

■ Для пациентов, у которых нет факторов риска инфицирования грамотрицательной инфекцией с MDR, антимикробные агенты первой линии включают моногидрат нитрофурантоина (100 мг 2 р/сут в течение 5 дней), котримоксазол (триметоприм-сульфаметоксазол) (продолжительная форма (160/800 мг) 2 р/сут в течение 3 дней), фосфомицин (3 г порошка, растворенного в воде, в виде разовой дозы) или пивмециллинам (400 мг 2 р/сут в течение 5–7 дней).

■ Препаратом выбора среди представителей первой линии можно считать Фосфомицин Эспарма 3 г однократно, учитывая его высокую эффективность *in vitro* и *in vivo*, отсутствие побочных эффектов при его применении, однозначную экономическую выгоду и высокую комплаентность пациентов.

■ Пероральные бета-лактамы являются подходящими альтернативными вариантами для тех, кто не может использовать какие-либо антимикробные препараты первой линии. Если бета-лактамы не могут быть использованы, фторхинолон является альтернативным выбором; однако они должны быть зарезервированы для более серьезных инфекций, чем острый цистит, из-за риска развития побочных системных эффектов.

■ Для пациентов с факторами риска развития грамотрицательной MDR-инфекции пероральные препараты включают моногидрат нитрофурантоина (100 мг перорально 2 р/сут в течение 5 дней), фосфомицин (3 г порошка, растворенного в воде, в виде разовой дозы) или, если имеется, пивмециллинам (400 мг перорально 2 р/сут в течение 5–7 дней), если у пациента не подтверждено наличие штаммов с резистентностью к этим препаратам в течение предшествующих 3 мес.

■ При отсутствии клинического эффекта от проводимой эмпирической антибактериальной терапии необходимо проведение культурального исследования с определением чувствительности к антибактериальным препаратам. Антимикробная терапия может быть отсрочена до тех пор, пока не будет выбран препарат с учетом результатов тестирования культуры и определения резистентности. В подобных случаях острого цистита среди женщин без сопутствующих заболеваний отсрочка антибактериальной терапии до получения результатов культурального исследования является безопасной стратегией. Однако если есть опасения относительно отсрочки антибактериальной терапии (например, из-за выраженности симптомов или факторов риска развития более серьезной инфекции), возможно использование другого препарата для терапии цистита, который не был выбран, например, из-за потенциальной возможности инфицирования резистентным штаммом.

■ Пациенты с острым простым циститом при наличии анатомо-функциональных аномалий мочевого тракта (таких как постоянный катетер, уретральный стент, нейрогенный мочевой пузырь, нефролитиаз) должны наблюдаться так же, как имеющие осложненную ИМП. Кроме того, для них более длительный период антимикробной терапии является более подходящим, т. к. более короткие курсы менее эффективны у таких пациентов.

■ У пациентов с персистирующими симптомами инфекции после 48–72 ч от начала эмпирической антимикробной терапии или имеющих повторяющиеся симптомы в течение нескольких недель после окончания лечения должно быть проведено культуральное исследование мочи с определением спектра антибиотикорезистентности. Если симптомы сохраняются при проведении рациональной антимикробной терапии на основании данных бактериологического исследования, то необходима рентгенографическая визуализация для оценки анатомических аномалий МВП.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

- Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*, 2014, 28: 1.
- Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital Health Stat*, 2011, 13: 1.
- Капильный В.А. Инфекция мочевыводящих путей во время беременности. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*, 2015, 2(4): 10-19. /Kapitly VA. Urinary tract infection during pregnancy. *Arkhiv Akusherstva i Ginekologii Im. V.F. Snegireva*, 2015, 2 (4): 10-19.
- Бахарева И.В. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: профилактика и лечение. *Акушерство и гинекология*, 2018, 3: 129-137. /Bakhareva IV. Urinary tract infection in pregnant women: prevention and treatment. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2018, 3: 129-137.
- Капильный В.А. Течение и исходы беременности у пациенток с бессимптомной бактериурией: автореферат дис. ... к.м.н. М., 2008. 25 с. /Kapitly VP. The course and outcome of pregnancy in patients with asymptomatic bacteriuria: extended abstract of PhD (medicine) Dissertation. M., 2008. 25 p.
- Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis*, 2007, 45: 273.
- Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1028.
- Gupta K, Trautner B. In the clinic. Urinary tract infection. *Ann Intern Med*, 2012, 156: ITC3.
- Walker E, Lyman A, Gupta K et al. Clinical Management of an Increasing Threat: Outpatient Urinary Tract Infections Due to Multidrug-Resistant Uropathogens. *Clin Infect Dis*, 2016, 63: 960.
- Linsenmeyer K, Strymish J, Gupta K. Two Simple Rules for Improving the Accuracy of Empiric Treatment of Multidrug-Resistant Urinary Tract Infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59: 7593.
- Naber KG, Schito G, Botto H et al. Surveillance study in Europe and an Increasing Threat: Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol*, 2008, 54: 1164.
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*, 2011, 52: e103.
- Swami SK, Liesinger JT, Shah N et al. Incidence of antibiotic-resistant *Escherichia coli* bacteriuria according to age and location of onset: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87: 753.
- Talan DA, Krishnadasan A, Abrahamian FM et al. Prevalence and risk factor analysis of trimethoprim-sulfamethoxazole- and fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* infection among emergency department patients with pyelonephritis. *Clin Infect Dis*, 2008, 47: 1150.
- Gupta K, Hooton TM, Miller L. Uncomplicated UTI IDSA Guideline Committee. Managing uncomplicated urinary tract infection—making sense out of resistance data. *Clin Infect Dis*, 2011, 53: 1041.
- Olson RP, Harrell LJ, Kaye KS. Antibiotic resistance in urinary isolates of *Escherichia coli* from college women with urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53: 1285.
- Ho PL, Yip KS, Chow KH et al. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause acute uncomplicated cystitis in women in Hong Kong: a prospective multicenter study in 2006 to 2008. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2010, 66: 87.
- Lautenbach E. Editorial commentary: flying under the radar: the stealth pandemic of *Escherichia coli* sequence type 131. *Clin Infect Dis*, 2013, 57: 1266.
- Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA*, 2014, 311: 844.
- Juthani-Mehta M, Quagliarello V, Perrelli E et al. Clinical features to identify urinary tract infection in nursing home residents: a cohort study. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57: 963.
- Sundvall PD, Ulleryd P, Gunnarsson RK. Urine culture doubtful in determining etiology of diffuse symptoms among elderly individuals: a cross-sectional study of 32 nursing homes. *BMC Fam Pract*, 2011, 12: 36.
- Sundvall PD, Elm M, Ulleryd P et al. Interleukin-6 concentrations in the urine and dipstick analyses were related to bacteriuria but not symptoms in the elderly: a cross sectional study of 421 nursing home residents. *BMC Geriatr*, 2014, 14: 88.
- Dasgupta M, Brymer C, Elsayed S. Treatment of asymptomatic UTI in older delirious medical in-patients: A prospective cohort study. *Arch Gerontol Geriatr*, 2017, 72: 127.
- Nace DA, Drinka PJ, Crnich CJ. Clinical uncertainties in the approach to long term care residents with possible urinary tract infection. *J Am Med Dir Assoc*, 2014, 15: 133.
- Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1883.
- Coyne KS, Sexton CC, Vats V et al. National community prevalence of overactive bladder in the United States stratified by sex and age. *Urology*, 2011, 77: 1081.
- Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med*, 2007, 167: 2207.
- McKinnell JA, Stollenwerk NS, Jung CW, Miller LG. Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analysis. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86: 480.
- Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S et al. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70: 2456.
- Singh N, Gandhi S, McArthur E, et al. Kidney function and the use of nitrofurantoin to treat urinary tract infections in older women. *CMAJ*, 2015, 187: 648.
- By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63: 2227.
- Santos JM, Batech M, Pelter MA, Deamer RL. Evaluation of the Risk of Nitrofurantoin Lung Injury and Its Efficacy in Diminished Kidney Function in Older Adults in a Large Integrated Healthcare System: A Matched Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64: 798.
- Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiag AG et al. Fosfomicin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65: 1862.
- Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A et al. Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomicin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: A randomized clinical trial. *JAMA*, 2018, doi: 10.1001/jama.2018.3627.
- Datta R, Juthani-Mehta M. Nitrofurantoin vs Fosfomicin: Rendering a Verdict in a Trial of Acute Uncomplicated Cystitis. *JAMA*, 2018, 319: 1771.
- Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*, 2008, 168: 1897.
- Zalmanovici Trestioreanu A, Green H, Paul M et al. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD007182.
- FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections, warns about disabling side effects that can occur together. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm> (Accessed on May 26, 2016).
- Little P, Moore MV, Turner S et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ*, 2010, 340: 199.
- Qiao LD, Chen S, Yang Y et al. Characteristics of urinary tract infection pathogens and their in vitro susceptibility to antimicrobial agents in China: data from a multicenter study. *BMJ Open*, 2013, 3: e004152.
- Jansäker F, Frimodt-Møller N, Sjögren I, Dahl Knudsen J. Clinical and bacteriological effects of pivmecillinam for ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* in urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69: 769.
- Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM et al. Ibuprofen versus fosfomicin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ*, 2015, 351: h6544.
- Kronenberg A, Bütikofer L, Oduyayo A et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ*, 2017, 359: j4784.
- Klimberg I, Shockey G, Ellison H et al. Time to symptom relief for uncomplicated urinary tract infection treated with extended-release ciprofloxacin: a prospective, open-label, uncontrolled primary care study. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21: 1241.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Капильный Виталий Александрович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Ю.Ю.ЧЕБОТАРЕВА<sup>1</sup>, З.А. КОСТОЕВА<sup>2</sup>, Г.М. ЛЕТИФОВ<sup>1</sup><sup>1</sup> Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России<sup>2</sup> ГБУ «Центр охраны материнства и детства», г. Назрань, Республика Ингушетия

# МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ВУЛЬВОВАГИНИТОВ У ДЕВОЧЕК С ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

С целью улучшения диагностики и лечения бактериального вульвовагинита (ВВ) у дошкольниц с заболеваниями органов мочевыделительной системы проведено проспективное контролируемое исследование 86 пациенток в возрасте 3–6 лет, из них: 1-я группа (n = 21) – ВВ; 2-я группа (n = 20) – ВВ на фоне обострения хронического пиелонефрита; 3-я группа (n = 20) – ВВ на фоне острого пиелонефрита; 4-я группа (n = 25) – ВВ на фоне дисметаболической нефропатии. В зависимости от метода коррекции пациентки были разделены на получающих стандартное лечение и комбинированное лечение с применением комплекса бактериофагов. Выявлено, что во всех группах преобладали хронические формы ВВ, однако при сочетании ВВ с заболеваниями органов мочевыделительной системы (2-я, 3-я, 4-я группы) достоверно повышена частота синехий малых половых губ. Установлено, что количество рецидивов ВВ при комбинированной коррекции достоверно ниже, чем при стандартном лечении.

Воспалительные урогенитальные заболевания у девочек характеризуются высокой частотой рецидивов. Комбинированная терапия ВВ, включающая применение комплекса бактериофагов, улучшает состояние вагинального биотопа, профилактирует персистенцию инфекции.

**Ключевые слова:** вульвовагинит, девочки, диагностика, коррекция, бактериофаги.

Yu.Yu.CHEBOTAREVA<sup>1</sup>, Z.A. KOSTOEVA<sup>2</sup>, G.M. LETIFOV<sup>1</sup><sup>1</sup> Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia<sup>2</sup> Center for Maternity and Childhood Protection GBU, Nazran, Republic of Ingushetia

## INTERDISCIPLINARY APPROACH TO SOLVING THE PROBLEM OF BACTERIAL VULVOVAGINITIS IN GIRLS WITH URINARY TRACT INFECTIONS

In order to improve the diagnosis and treatment of bacterial vulvovaginitis (VV) in preschool children with urinary tract diseases, we conducted the prospective controlled study of 86 patients aged 3–6 years, of which: group 1 (n = 21) – VV; group 2 (n = 20) – VV against the background of chronic pyelonephritis with exacerbation; group 3 (n = 20) – VV against the background of acute pyelonephritis; group 4 (n = 25) – VV with dismetabolic nephropathy. Depending on the method of correction, the patients were divided into those that received standard treatment and those that received combined treatment with the use of a bacteriophage complex. It was revealed that chronic forms of VV prevailed in all groups, but when combined with urinary tract diseases (groups 2, 3, 4), the incidence of synechia of the labia minora was significantly increased. It was established that the number of relapses of VV after the combined treatment is significantly lower than after the standard treatment.

Inflammatory urogenital diseases in girls are characterized by a high rate of relapse. The combination therapy of VV, including the use of a bacteriophage complex, improves the condition of the vaginal biotope, prevents the persistence of the infection.

**Keywords:** vulvovaginitis, girls, diagnosis, correction, bacteriophages.

## ВВЕДЕНИЕ

Бактериальный (аэробный, неспецифический) вульвовагинит (ВВ) – воспалительный процесс вульвы и влагалища занимает первое место в структуре гинекологических заболеваний девочек с распространенностью 2,68–3,21% [1, 2]. Отмечают частое развитие ВВ у детей с частыми простудными заболеваниями, инфекциями мочевыделительной системы (ИМС), атопическим дерматитом [3–5]. Максимальная доля ВВ приходится на возраст 3–7 лет, в этом же возрасте у девочек отмечается и пик заболеваемости пиелонефритом (ПН) [6]. Инфекции мочевыделительных путей (ИМП) преобладают у женского пола, рецидивы связывают с наличием ВВ. В свою

очередь, ИМП может быть ведущим фактором риска хронизации ВВ [7]. Так, цистит занимает второе место среди экстрагенитальной патологии, способствующей персистенции ВВ, а ПН – четвертое [8]. ПН также преобладают у девочек, причем у 18% пациенток имеет место восходящее инфицирование почек, дебютирующее с ВВ [6]. В более чем 80% случаев ПН сопровождаются ВВ вследствие бактериурии, развития вагинально-уретрального рефлюкса, не исключается влияние дисбиотических нарушений в кишечнике и мочевой системе [9].

Возникновение ИМП при ВВ связывают с определенными анатомо-физиологическими особенностями уретры девочек, которая шире и относительно короче, чем у взрослых женщин, что создает благоприятные условия

для колонизации вегетирующей микрофлорой просвета уретры и периуретральной области, не исключают и наличие вагинального рефлюкса мочи [6, 7]. Однако анатомо-физиологические особенности не являются единственной причиной сочетанного развития урогенитальных заболеваний у девочек, часто необходим учет характера общей реактивности организма [7, 10].

Способствуют формированию порочного круга при урогенитальных заболеваниях синехии малых половых губ (СМПГ), возникающие в 2,5 раза чаще у девочек с персистенцией ВВ, чем у здоровых [11]. При этом некоторые авторы полагают, что в образовании СМПГ основная роль принадлежит аллергическим реакциям и нюансам интимной гигиены [5].

**Максимальная доля ВВ приходится на возраст 3–7 лет, в этом же возрасте у девочек отмечается и пик заболеваемости пиелонефритом. Инфекции мочевыделительных путей преобладают у женского пола, рецидивы связывают с наличием ВВ. В свою очередь, ИМП может быть ведущим фактором риска хронизации ВВ**

Рецидивирующий ВВ является следствием или фоном развития ряда соматических заболеваний, сочетаясь с воспалительными заболеваниями слизистых оболочек других систем [12, 13]. Механизмы рецидива ВВ при сочетанных воспалительных заболеваниях урогенитального тракта у детей остаются дискуссионными, а лечение ВВ местными антибактериальными средствами неэффективно [6, 7]. Считают, что рецидивы ВВ связаны не только с преморбидным фоном, нарушениями адаптации, но и с дисбиозом кишечника, который часто развивается на фоне антибактериальной терапии [11].

Считают, что в 38–54% случаев неспецифических ВВ этиологическим фактором становится ассоциация микроорганизмов, при этом особенности вагинальной микрофлоры у девочек-дошкольниц с ИМС, частыми простудными заболеваниями остаются недостаточно изученными [7].

На сегодняшний день отсутствуют крайне необходимые для детских гинекологов и педиатров алгоритмы лечения ВВ у дошкольниц, при этом междисциплинарный подход к данной проблеме, возможно, предотвращает хронизацию, способствуя профилактике отдаленных репродуктивных проблем, связанных с формированием стойких нарушений вагинального биотопа. Несмотря на развитие детской гинекологической службы, частота хронических ВВ у девочек не имеет тенденции к снижению, что связано с запоздалым лечением или неоправданным применением антибиотиков [14, 15]. Отмечают, что стандартное лечение хронического ВВ с использованием антибиотиков, антисептиков оказывается не только неэффективным, но и приводящим к стойким нарушениям вагинального биотопа, при этом считают оправданным применение поэтапной коррекции [13]. Перспективным направлением является

использование гелевых форм, содержащих комплекс бактериофагов [16].

Бактериофаг (бактерии + греч. phagos – пожирающий; синоним: фаг, бактериальный вирус) – вирус, избирательно поражающий бактерии. Специфичность фагов лежит в основе их наименования по родовой или видовой принадлежности чувствительных к ним бактерий. Фаги, как и остальные вирусы, состоят из генетического материала (ДНК или РНК) и покрывающего его капсида. Такое строение не позволяет им размножаться вне живых клеток. Бактериофаги – облигатные паразиты, поражающие бактерии, рецепторы которых они специфически распознают [17, 18]. Достоинства бактериофагов: высокая эффективность для моно- и комплексной профилактики и лечения широкого спектра инфекционных заболеваний, в т. ч. урогенитальных; высокая специфичность, позволяющая элиминировать возбудителя инфекции без воздействия на другие микроорганизмы, воздействие распространяется только на логарифмический рост условно-патогенной микрофлоры; при применении не нарушают нормальные биоценозы человека; незаменимы в случае антибиотикорезистентности и лекарственной аллергии (преимущество гелевых форм); являются самовоспроизводящимися организмами: лизис бактерии сопровождается высвобождением большого количества новых фаговых частиц, поражающих бактерии в очаге инфекции до их полной элиминации; могут применяться при лечении дисбактериозов в комплексе с препаратами, нормализующими микробиоту кишечника; безопасность в педиатрической практике; высокостабильны и могут храниться в течение достаточно длительного периода времени [18]. В 2012 г. в России на основе созданной учеными ООО НПЦ «МикроМир» коллекции бактериофагов, зарегистрированной в международной организации WFCC (инв. № 986), разработано средство с бактериофагами фагогин, действие которого направлено на патогены, часто встречающиеся при ВВ у девочек: *Staphylococcus aureus* spp., *Hafnia alvei*, *Gardnerella vaginalis*, *Campylobacter* spp., *Haemophilus* spp., *Actinomyces* spp., *Pseudomonas aeruginosa* spp., *Streptococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Bacteroides* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli* spp. Изучение аспектов применения данного препарата при урогенитальных инфекциях в периоде детства имеет важное значение.

**Считают, что в 38–54% случаев неспецифических ВВ этиологическим фактором становится ассоциация микроорганизмов, при этом особенности вагинальной микрофлоры у девочек-дошкольниц с ИМС, частыми простудными заболеваниями остаются недостаточно изученными**

**Цель исследования:** оценить эффективность местного применения гелевой формы комплекса бактериофагов при воспалительных урогенитальных заболеваниях у девочек-дошкольниц.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проспективное контролируемое рандомизированное исследование проведено в Проблемной научной лаборатории комплексного изучения репродуктивных нарушений девочек и девушек (руководитель ПНЛ – д.м.н. Ю.Ю. Чеботарева), на кафедре педиатрии ФПК и ППС с курсом неонатологии ГБОУ ВО РостГМУ Минздрава РФ (зав. каф., профессор Г.М. Летифов), на базе отделения нефрологии ГБ № 20 и было разделено на 2 этапа. На первом этапе проведено гинекологическое обследование 365 девочек-дошкольниц в возрасте 3–6 лет, поступивших в детское нефрологическое отделение или проходящих амбулаторное лечение по поводу инфекций мочевыводящих путей, включая острый пиелонефрит (ОП), обострение хронического пиелонефрита (ХП) и кристаллурии (КРУ). Из них было отобрано 189 пациенток с гинекологическими заболеваниями, методом рандомизации (каждая 3-я) выбрано 65 девочек с воспалительными урогенитальными заболеваниями. По результатам профилактических осмотров была выделена группа сравнения, состоящая из 21 девочки с ВВ.

**Отмечают, что стандартное лечение хронического ВВ с использованием антибиотиков, антисептиков оказывается не только неэффективным, но и приводящим к стойким нарушениям вагинального биотопа, при этом считают оправданным применение поэтапной коррекции**

На втором этапе все девочки были разделены на 4 группы: 1-я группа (n = 21) – девочки с ВВ; 2-я группа (n = 20) – девочки с ВВ на фоне обострения ХП (ВВ + ХП); 3-я группа (n = 20) – девочки-дошкольницы с ВВ на фоне ОП (ВВ + ОП); 4-я группа (n = 25) – девочки-дошкольницы

с ВВ на фоне КРУ (ВВ + КРУ). Критерии включения в исследование: установленный диагноз ВВ, ПН, КРУ, дошкольный возраст, отсутствие других экстрагенитальных заболеваний; наличие информированного согласия родителей пациенток всех групп. Нефрологический диагноз верифицировался в условиях нефрологического отделения для детей с использованием общедоступных методов диагностики, клинико-лабораторного и инструментального обследования, включающего в себя УЗИ почек, пробы Нечипоренко, Зимницкого, определение функции очищения (мочевина, креатинин крови), посев мочи на флору, по показаниям экскреторную урографию, микционную цистоуретрографию, урофлоуметрию, статическую сцинтиграфию почек.

В зависимости от метода коррекции пациентки каждой группы были разделены (слепой метод) на получающих стандартное лечение (стл) и лечение с применением комплекса бактериофагов (КБФ). Проводились специализированное гинекологическое обследование, оценка биоценоза влагалища по результатам микроскопии и количественной ПЦР вагинального секрета в режиме реального времени.

Лечение микробно-инфекционного воспалительного процесса в почках осуществлялось нефрологами. Лечение ВВ проводилось с учетом стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при воспалении вульвы и влагалища (приложение к приказу МЗ РФ от 9 ноября 2012 г. № 852 н). На первом этапе проводилось промывание вагины через одноразовый катетер 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата или интравагинальное введение свечей, содержащих 8 мг хлоргексидина биглюконата 1 р/сут в течение 5–7 дней. Второй этап лечения заключался в использовании мазевых аппликаций на вульву в течение 7 дней 2–3 р/сут (10% метилурациловая мазь). При кандидозной инфекции перорально назначали флуконазол 5 мг/кг однократно. Как альтернативу стандартной терапии использовали препарат, содержащий

**Таблица 1.** Структура гинекологических заболеваний у девочек с заболеваниями ОМС

Гинекологическое заболевание	Пациентки с острым пиелонефритом		Пациентки с обострением хронического пиелонефрита		Пациентки с кристаллурией	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Острый ВВ (N76.0)	52	41,9 <sup>^E</sup>	32	23,9	23	21,5
Хронический ВВ (N76.1)	18	14,5	45	33,6 <sup>^Δ</sup>	12	11,2
СМПГ (N90.8)	24	19,4	36	26,7 <sup>^Δ</sup>	22	20,6
Острый вульвит (N76.2)	12	9,7	8	5,97	18	16,8 <sup>EΔ</sup>
Хронический вульвит (N76.3)	2	1,6	3	2,2	23	21,5 <sup>EΔ</sup>
Заболеваний не выявлено	16	12,9 <sup>^E</sup>	10	7,4	9	8,4
Итого	124	100	134	100	107	100

Примечание: р – значимость различий между группами по критерию  $\chi^2$  установлена,  $p < 0,05$ ; ^ – достоверность различий между ОП и ХП,  $p^{ОП-ХП} < 0,05$ ; E – достоверность различий между ОП-ДН группами,  $p^{ОП-ДН} < 0,05$ ; Δ – достоверность различий между ХП-ДН группами,  $p^{ХП-ДН} < 0,05$ . ДН – дисметаболическая нефропатия.

**Таблица 2. Особенности ВВ у обследуемых дошкольниц, М ± m**

Показатель	1-я группа ВВ n = 21	2-я группа ВВ + ХП n = 20	3-я группа ВВ + ОП n = 20	4-я группа ВВ + КРУ n = 25
Длительность заболевания в годах	1,4 ± 0,5*	2,1 ± 1,5 <sup>^</sup> Δ	1,2 ± 1,5*	1,9 ± 0,5
Количество рецидивов в год	2,2 ± 0,1*	3,9 ± 0,5 <sup>^</sup> Δ	2,4 ± 1,5*	3,4 ± 1,2
Количество обращений к гинекологу в год	3,5 ± 1,2*	7,7 ± 0,9 <sup>^</sup> Δ	3,2 ± 1,5*	8,4 ± 0,5

Примечание: значимость различий между группами установлена,  $p < 0,05$ ; \* – достоверность различий по сравнению с 4-й группой,  $p < 0,05$ ; <sup>^</sup> – достоверность различий между 1-й и 2-й группами,  $p^{1-2} < 0,05$ ; Δ – достоверность различий между 3–2-й группами,  $p^{3-2} < 0,05$ .

комплекс бактериофагов (фагогин). Гель фагогин назначали по схеме: 5 мл на область преддверия влагалища 2 р/сут в течение 7 дней, затем 1 р/сут 7 дней. Контроль состояния микрофлоры влагалища осуществляли через 1 мес., частоту возникновения ВВ оценивали в течение 12 мес. наблюдения.

Статистическая обработка массива данных выполнена на персональном компьютере с использованием лицензионных пакетов прикладной программы SPSS Statistics 17,0 for Windows.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст (М ± m) обследуемых девочек был 4,8 ± 0,03 года. У пациенток с ОП ВВ выявлялся в 56,4% случаев, на фоне обострения ХП – в 57,5%, при КРУ – 32,7% (табл. 1).

Обращали на себя внимание большой процент распространенности СМПГ при всех нефрологических нозологиях и достоверное преобладание вульвитов при КРУ.

Продолжительность заболевания с момента впервые выявленного ВВ в обследуемых группах приведена в таблице 2.

По данным таблицы 2 продолжительность, количество рецидивов ВВ и частота обращений к гинекологу были достоверно выше у пациенток с ХП и КРУ по сравнению с девочками, страдающими изолированным ВВ и ОП.

В таблице 3 приводится частота различных вариантов ВВ в обследуемых группах.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что практически во всех группах преобладали хронические формы ВВ, однако при сочетании ВВ с патоло-

гией ОМС (2-я, 3-я, 4-я группы) достоверно преобладали СМПГ.

При анализе ПЦР во всех группах был установлен рост условно-патогенной микрофлоры, при этом преобладали микст-инфекции (аэробно-аэробные, анаэробно-аэробные, обильное количество условно-патогенной микрофлоры ( $>10^2$  КОЕ/мл) с патогенными (гемолиз, устойчивость к антибиотикам и т. д.) свойствами. На рисунке приведены результаты ПЦР влагалищного секрета в обследуемых группах.

У девочек с изолированным ВВ выявлено увеличение частоты грамположительной кокковой микрофлоры, общее микробное число составило более  $10^6$  КОЭ/мл. Так,

**Проблема ВВ у девочек актуальна и далека от решения. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что практически у всех пациенток преобладают хронические формы ВВ, а при сочетании ВВ с патологией ОМС отмечается высокая частота СМПГ. Это несколько противоречит мнению о том, что при СМПГ соматическая патология у девочек отсутствует**

**БАКТЕРИОФАГИ**  
созданы природой  
в помощь профессионалам

НЕ АНТИБИОТИК



ШИРОКО ПРЕДСТАВЛЕННЫ В АПТЕКАХ РОССИИ

**ОТОФАГ:** антибактериальная защита ЛОР-органов  
**ФАГОДЕНТ:** антибактериальная защита полости рта  
**ФАГОДЕРМ:** антибактериальная защита кожи и мягких тканей  
**ФАГОГИН:** антибактериальная защита интимной сферы

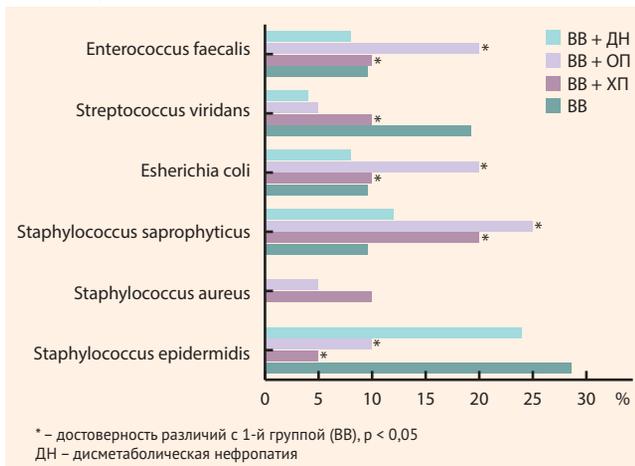
НПЦ «Микромир»: 8 495 625 32 65 | [www.micro-world.ru](http://www.micro-world.ru)

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

**Таблица 3.** Частота различных вариантов ВВ в обследуемых группах

Нозология	1-я группа n = 21 (100%)		2-я группа n = 20 (100%)		3-я группа n = 20 (100%)		4-я группа n = 25 (100%)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Острый ВВ (N76.0)	6	28,6 <sup>£</sup>	6	30	8	40	8	32
Хронический ВВ (N76.3)	15	71,4 <sup>£</sup>	14	70	12	60	17	68
СМПГ (N90.8)	2	9,5 <sup>^£*</sup>	12	60	9	45	15	60

Примечание: p – значимость различий между группами по критерию  $\chi^2$  установлена, p < 0,05; \* – достоверность различий с 4-й группой; ^ – достоверность различий между 1-й и 2-й группами, p<sup>1-2</sup> < 0,05; £ – достоверность различий между 1–3-й группами, p<sup>1-3</sup> < 0,05; Δ – достоверность различий между 3–2-й группами, p<sup>3-2</sup> < 0,05.

**Рисунок.** Микробный спектр вагинального секрета обследуемых девочек-дошкольниц

частота встречаемости эпидермального стафилококка в данной когорте пациенток была достоверно выше, чем у девочек с ХП и ОП ( $\lg 6,87 \pm 0,05$  против  $\lg 3,12 \pm 0,03$  и  $\lg 2,65 \pm 0,11$ , p < 0,05). В свою очередь у последних отмечалась достоверно более высокая частота обнаружения грамотрицательной *Esherichia coli* ( $\lg 8,11 \pm 0,01$ ;  $\lg 6,55 \pm 0,06$  против  $\lg 3,12 \pm 0,05$ , p < 0,05), общее микробное число составило более  $10^7$  КОЭ/мл.

В результате проведенной стандартной терапии рецидивы ВВ в течение 6 мес. после лечения в 1-й группе отмечались у 80%, во 2-й группе – у 90%, в 3-й группе – у 70%, в 4-й группе – у 80%. При проведении лечения с помощью комплекса бактериофагов рецидивов ВВ не было, практически у всех пациенток отмечалось наличие анаэробной микрофлоры, которая характеризовалась отсутствием роста (менее  $10^5$  КОЕ/мл) и патогенных свойств. У девочек с ВВ на фоне ХП общая микробная обсемененность снижалась с  $\lg 4,4 \pm 0,05$ ; 0,2; 3,8–4,6 до  $\lg 1,5 \pm 0,02$ ; 0,5; 1,4–1,6 КОЕ/мл (через 1 мес.) и  $\lg 1,05 \pm 0,1$ ; 0,4; 0,9–1,09 КОЕ/мл (через 12 мес.) (p < 0,05).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема ВВ у девочек актуальна и далека от решения. Полученные нами данные свидетельствуют о том,

что практически у всех пациенток преобладают хронические формы ВВ, а при сочетании ВВ с патологией ОМС (2-я, 3-я, 4-я группы) отмечается высокая частота СМПГ. Это несколько противоречит мнению о том, что при СМПГ соматическая патология у девочек отсутствует [5]. СМПГ чаще встречались при хронических вариантах ВВ у пациенток с ХП и КРУ. Кроме того, мы отметили СМПГ у 9,5% девочек 1-й группы. При этом некоторые исследователи практически исключают ВВ из факторов риска развития СМПГ [5].

Кроме ведущих клинических симптомов ВВ (выделения, дискомфорт в области гениталий) мы обращали внимание на наличие общей симптоматики, свидетельствующей о нарушении адаптации. Слабость, утомляемость, эмоциональная неустойчивость отмечались чаще у девочек с ХП и ОП, что свидетельствует о серьезных изменениях общей реактивности организма. ВВ значительно осложняет течение заболеваний органов моче-выделения, способствуя хронизации процесса [16]. Созданию порочного круга способствует не только анатомическая смежность органов урогенитального тракта, близость к прямой кишке, но и снижение общей реактивности и адаптивности.

**Именно назначение антибактериальных препаратов усиливает тяжесть дисбактериозов слизистых оболочек влагалища и кишечника, способствует их заселению условно-патогенными микроорганизмами и снижению колонизационной резистентности, что в свою очередь повышает риск развития вторичных бактериальных инфекций**

Полученные данные показали высокую эффективность профилактики рецидива ВВ при местном применении препарата, содержащего комплекс бактериофагов. Альтернативное стандартной терапии лечение ВВ способствует снижению потребности в антибиотиках и антисептиках, что является наиболее значимой проблемой для детей дошкольного возраста. Именно назначение антибактериальных препаратов усиливает тяжесть дисбактериозов слизистых оболочек влагалища и

кишечника, способствует их заселению условно-патогенными микроорганизмами и снижению колонизационной резистентности, что в свою очередь повышает риск развития вторичных бактериальных инфекций. Девочки дошкольного возраста с острым и хроническим ПН относятся к группе риска развития хронических, рецидивирующих форм ВВ [16]. У таких пациенток эффективно противовоспалительное лечение с использованием гелевого комплекса бактериофагов на фоне обязательного и бесспорного комплексного оздоровления ребенка с участием педиатрической нефрологической службы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспалительные урогенитальные заболевания у девочек характеризуются высокой частотой хронизации, рецидивов, часто осложняются СМПГ. Противовоспалительная терапия ВВ, включающая применение комплекса бактериофагов, улучшает состояние вагинального микробиоценоза, снижает показатели микробной колонизации и количество рецидивов.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кохреидзе Н.А., Кутушева Г.Ф. Проблемные аспекты диагностики и терапии вульвовагинита. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, 2013, 2(49): 30-36. / Kokhreizde N.A., Kutusheva G.F. Problematic aspects of diagnosis and therapy of vulvovaginitis. *Reproductive health of children and adolescents*, 2013, 2(49): 30-36.
2. Коколина В.Ф. Инновационные аспекты коррекции воспалительных урогенитальных инфекций у девочек и девочек-подростков. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, 2014, 5: 43-45. / Kokolina V.F. Innovative aspects of the correction of the inflammatory urogenital infections in girls and adolescent girls. *Reproductive health of children and adolescents*, 2014, 5: 43-45.
3. Чеботарева Ю.Ю., Костоева З.А., Григорян А.А. Анатомо-функциональные особенности репродуктивной системы при вульвовагинитах у часто болеющих детей. *Кубанский научный медицинский вестник*, 2013, 1(136): 178-181. / Chebotareva Yu.Yu., Kostoyev Z.A., Grigoryan A.A. Anatomical and functional features of the reproductive system in vulvovaginitis in frequently ill children. *Kuban scientific medical Herald*, 2013, 1(136): 178-181.
4. Чеботарева Ю.Ю., Летифов Г.М., Карапетян-Миценко А.Г., Костоева З.А. Клинико-диагностические особенности воспалительной патологии вульвы и влагалища у девочек-дошкольниц с различными заболеваниями органов мочевой системы. *Кубанский научный медицинский вестник*, 2015, 5(154): 114-119. / Chebotareva Yu.Yu., Letyfov G.M., Karapetyan-Mytsenko A.G., Kostoyeva Z.A. *Kuban scientific medical Herald*, 2015, 5(154): 114-119.
5. Батырова З.К., Уварова Е.В., Намазова-Баранова Л.С., Латыпова Н.Х. и соавт. Клинико-anamnestические особенности девочек с рецидивом сращения малых половых губ, факторы риска. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, 2014, 2: 21-27. / Baturova Z.K., Uvarova E.V., Namazova-Baranova L.S., Latoryova N.X. et al. Clinical and demographic characteristics of girls with recurrent adhesions of the labia risk factors. *Reproductive health of children and adolescents*, 2014, 2: 21-27.
6. Чеботарева Ю.Ю., Карапетян-Миценко А.Г. Состояние репродуктивной системы и вегетативная регуляция при хроническом пиелонефрите девочек-дошкольниц. *Кубанский научный медицинский вестник*, 2012, 1: 181-184. / Chebotareva Yu.Yu., Karapetyan-Micenko A.G. The reproductive system and autonomic regulation in chronic pyelonephritis of the girls. *Kuban scientific medical Herald*, 2012, 1: 181-184.
7. Чеботарева Ю.Ю., Летифов Г.М., Карапетян-Миценко А.Г., Костоева З.А. Особенности гормонального статуса и адаптационных реакций при вульвовагинитах у девочек-дошкольниц с различными заболеваниями органов мочевой системы. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*, 2016, 1(18): 56-61. / Chebotareva Yu.Yu., Letyfov G.M., Karapetyan-Mytsenko A.G., Kostoyeva Z.A. Peculiarities of hormonal status and adaptive responses in the vulvovaginitis at girls doshkolnitsa with various diseases of the urinary system. *Bulletin of the Dagestan state medical Academy*, 2016, 1(18): 56-61.
8. Bitsori M, Galanakis E. Pediatric urinary tract infections: diagnosis and treatment. *Expert Review of antiinfective therapy*, 2012, 10(10): 1153-1164.
9. Косых С.Л., Мозес В.Г. Опыт использования комбинированного антибиотика местного действия при неспецифическом бактериальном вульвовагините у девочек. *Российский вестник акушерства и гинекологии*, 2013, 1: 42-45. / Kosykh S.L., Mozes V.G. Experience of application of a combined antibiotic local action at nonspecific bacterial vulvovaginitis at girls. *Russian journal of obstetrics and gynecology*, 2013, 1: 42-45.
10. Чеботарева Ю.Ю., Сависко А.А., Костоева З.А. Особенности гормонального статуса при вульвовагинитах у часто болеющих детей. *Медицинский вестник Юга России*, 2014, 1: 102-105. / Chebotareva Yu.Yu., Savisko A.A., Kostoyev Z.A. specific Features of the hormonal status with the vulvovaginitis of sickly children. *Medical Bulletin of the South of Russia*, 2014, 1: 102-105.
11. Хурасева А.Б. Факторы риска персистенции вульвовагинита у девочек и оптимизация терапии. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, 2014, 3: 45-50. / Huraseva A.B. The risk of factors of persistence of vulvovaginitis in girls and optimizing therapy. *Reproductive health of children and adolescents*, 2014, 3: 45-50.
12. Гуркин Ю.А., Феоктистова С.С. Санация половых путей девочки как преградиварная подготовка. *Детская медицина Северо-Запада*, 2010, 1(1): 66-69. / Gurkin Yu.A., Feoktistova S.S. The treatment of the girl genital tract with antiseptic drugs as pregravid preparation. *Detskaya Medicina Severo-Zapada*, 2010, 1 (1): 66-69.
13. Гуркин Ю.А. Опыт поэтапного лечения неспецифических вульвовагинитов у девочек. *Современная педиатрия*, 2011, 3(37): 157. / Gurkin Ju.A. Experience step by step treatment of nonspecific vulvovaginitis in girls. *Modern Pediatrics*, 2011, 3(37): 157.
14. Кохреидзе Н.А., Кутушева Г.Ф. Проблемные аспекты диагностики и терапии вульвовагинита у девочек. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, 2013, 2(49): 30-36. / Kokhreizde N.A., Kutusheva G.F. Problematic aspects of diagnosis and therapy of vulvovaginitis. *Reproductive health of children and adolescents*, 2013, 2(49): 30-36.
15. Кохреидзе Н.А., Кутушева Г.Ф. Ятрогенные причины затяжного течения вульвовагинита у детей. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, 2015, 5(64): 26-45. / Kokhreizde N.A., Kutusheva G.F. Iatrogenic causes prolonged course of vulvovaginitis in children. *Reproductive health of children and adolescents*, 2015, 5(64): 26-45.
16. Летифов Г.М., Чеботарева Ю.Ю., Костоева З.А. Особенности комплексного лечения вульвовагинита у девочек-дошкольниц с различными формами пиелонефрита. *Нефрология*, 2017, 21(5): 59-64. / Letyfov G.M., Chebotareva Yu.Yu., Kostoyeva Z.A. Features of complex treatment of candidiasis in girls with various forms of pyelonephritis. *Nephrology*, 2017, 21(5): 59-64.
17. Jassim SA, Limoges RG et al. Natural solution to antibiotic resistance: bacteriophages The living drugs. *World J Microbial Biotechnol*, 2014, 30(8): 2153-2710. PMID: 247812265.
18. Зурабов А.Ю., Жиленков Е.Л., Попова В.М. Снова о фаготерапии: что не так, а что так? *Медицинский совет*, 2016, 16: 44-50. / Zurabov A.Yu., Zhilenkov E.L., Popova V.M. Again about therapy: what is wrong and what is right? *Medical council*, 2016, 16: 44-50.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Чеботарева Юлия Юрьевна** – д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Ростов-на-Дону

**Костоева Зарета Абасовна** – к.м.н., врач акушер-гинеколог ГБУ «Центр охраны материнства и детства», Республика Ингушетия, г. Назрань

**Летифов Гаджи Муталибович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии ФВК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Ростов-на-Дону

О.В. ГОРШКОВА<sup>1</sup>, Г.В. ЧИЖОВА<sup>1</sup>, Л.Ю. МОЛОДЦОВА<sup>2</sup>, О.Н. МОРОЗОВА<sup>3</sup><sup>1</sup> КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края, г. Хабаровск, Россия<sup>2</sup> Женская консультация № 1 КГБУЗ «Родильный дом № 1» Министерства здравоохранения Хабаровского края, г. Хабаровск, Россия<sup>3</sup> Женская консультация КГБУЗ «Родильный дом № 2» Министерства здравоохранения Хабаровского края, г. Хабаровск, Россия

# ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

## В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Несмотря на значительные успехи в организации лечебного процесса и медицинского наблюдения женщин репродуктивного возраста, лечение вагинальной инфекции остается актуальной проблемой, требующей периодической коррекции назначаемой терапии. Это побудило авторов предпринять исследование, целью которого явилось изучение аспектов оптимизации схем комплексного лечения вагинальной инфекции (ВИ), сочетающих в себе применение препаратов этиотропного действия с использованием экстракта барбадосского алоэ мульти-гин актигель и системной энзимотерапии по сравнению с назначением монотерапевтического этиотропного режима. В ходе выполнения исследования оценивались эффективность разных схем терапии ВИ на основании динамики клинических и лабораторных показателей, а также безопасность и переносимость разных схем терапии на основании регистрации нежелательных явлений.

Результаты, полученные в ходе проведенного исследования, позволяют рекомендовать включение растительного экстракта барбадосского алоэ мульти-гин актигель и Вобэнзима в терапию пациенток, страдающих ВИ, возникающими на фоне дисбиоза влагалища и вызванными БВ- и КВ-ассоциированными микроорганизмами, повышая эффективность элиминации возбудителя, обеспечивая нормальный титр лактобацилл с сохранением их функциональной активности, что в конечном итоге стойко восстанавливает нарушенный микроценоз влагалища с одновременной высокой безопасностью и хорошей переносимостью предлагаемой схемы лечения.

**Ключевые слова:** вагинальная инфекция, бактериальный вагиноз, кандидозный вагинит, энзимотерапия, мульти-гин актигель.

O.V. GORSHKOVA<sup>1</sup>, G.V. CHIZHOVA<sup>1</sup>, L.YU. MOLODTSOVA<sup>2</sup>, O.N. MOROZOVA<sup>3</sup><sup>1</sup> Institute for Advanced Training of Health Professionals of the Ministry of Health of Khabarovsk Krai, Khabarovsk, Russia<sup>2</sup> Women's Health Clinic No. 1, Maternity Hospital No. 1 of the Ministry of Health of Khabarovsk Krai, Khabarovsk, Russia<sup>3</sup> Women's Health Clinic, Maternity Hospital No. 2 of the Ministry of Health of Khabarovsk Krai, Khabarovsk, Russia

### VAGINAL INFECTIONS IN PATIENTS OF CHILDBEARING AGE: WAYS FOR OPTIMIZATION OF TREATMENT IN THE OUTPATIENT SETTING

Despite the considerable success in managing the medical process and medical screening of women of childbearing age, the treatment of vaginal infection remains an urgent problem that requires periodic correction of the prescribed therapy. This made the authors conduct a study, which was aimed at investigating the optimization aspects of the comprehensive therapy regimens for vaginal infections (VI) that combine the use of etiotropic drugs with the extract of Aloe Barbadensis Multi-Gyn ActiGel and systemic enzyme therapy as compared to the prescription of monotherapeutic etiotropic regimen. The study evaluated the effectiveness of different treatment regimens of VIs based on the dynamics of clinical and laboratory parameters, as well as the safety and tolerability of different therapies based on the registration of adverse events.

Based on the study results, we would advise to include the plant extract of Aloe Barbadensis Multi-Gyn ActiGel and Wobenzym into the therapy of patients with VIs induced by the vaginal dysbiosis and caused by bacterial vaginosis and candidiasis vulvovaginitis-associated microorganisms to improve the elimination of the pathogen and provide a normal titre of lactobacilli with preservation of their functional activity, which eventually restores the impaired vaginal microcenois and maintains a normal vaginal flora and simultaneously provides a high safety and good tolerability of the proposed treatment regimen.

**Keywords:** vaginal infection, bacterial vaginosis, candidiasis vulvovaginitis, enzyme therapy, Multi-Gyn ActiGel.

По данным современных исследователей, несмотря на развитие и внедрение в клиническую практику методов профилактики, диагностики и лечения вагинальной инфекции (ВИ), ее частота не снижается и варьируется в пределах 35–67% [1–3].

Высокая распространенность ВИ среди всех воспалительных заболеваний женских половых органов делает ее актуальной проблемой современной гинекологии [2–5].

К развитию клинических проявлений ВИ приводит нарушение количественного соотношения бактериального сообщества микроценоза влагалища, связанного с нарушением физиологического взаимодействия микро-

организмов во влагалищном биотопе и развитием дисбиоза влагалища, вследствие чего увеличивается в несколько раз концентрация аэробных и анаэробных микроорганизмов и прогрессивно уменьшается концентрация факультативных лактобацилл, что приводит к снижению содержания молочной кислоты, кислотности влагалищного содержимого и росту анаэробов [2, 6–9]. В настоящее время имеются данные, подтверждающие этиологическую роль полимикробных ассоциаций в развитии ВИ как воспалительного, так и невоспалительного генеза [10–13]. Нередко (до 30% всех случаев) ВИ вызывает сочетанное воздействие двух патогенных факторов:

бактериального вагиноза (БВ) и кандидозного вагинита (КВ) [14]. При этом наличие смешанных форм инфекции затрудняет диагностику и лечение патологического процесса и часто приводит к увеличению частоты его рецидивирования [15, 16].

С учетом полимикробного характера ВИ проведение рациональной этиотропной терапии весьма проблематично, поскольку ее обязательными условиями являются элиминация возбудителя, безопасность, восстановление нарушенного микроценоза влагалища, что в конечном итоге должно обеспечить нормальный титр лактобацилл с сохранением их функциональной активности и воспрепятствовать развитию суперинфекции [9, 16–20].

В отечественных исследованиях, посвященных лечению ВИ, используются различные методологические подходы, дозы и режимы введения препаратов, среди которых основными для этиотропной терапии БВ признаны антианаэробные средства – метронидазол (производное нитроимидазола) и клиндамицина фосфат (антибиотик группы линкозамидов) в сочетании с противогрибковыми препаратами [18, 21, 22]. При этом подходы к терапии КВ, основу которой составляет местная терапия в виде интравагинального применения противогрибковых препаратов, позволяющая снизить системную абсорбцию и свести к минимуму побочный эффект препаратов, не имеют закрепленных стандартов [12, 16, 21–23]. Альтернативой приему антибиотиков в качестве первой линии лечения БВ и связанных с ним симптомов является введение во влагалище желеобразного растительного экстракта барбадосского алоэ мульти-гин активель, обладающего способностью нейтрализовать патогенные микроорганизмы путем препятствия их адгезии и не уступающего по своей эффективности метронидазолу [24, 25]. Кроме того, ряд авторов, отмечая полиэтиологичность и изменчивость возбудителей ВИ, указывают на необходимость периодической коррекции терапии [19, 21, 22, 23, 26] и включение в нее протеолитических энзимов с целью усиления эффективности антимикробных препаратов и одновременного снижения частоты их нежелательного (побочного) действия, повышения защитных способностей организма, снижения катаболических и усиления анаболических процессов в очаге воспаления [17, 26–28].

Таким образом, несмотря на значительные успехи в организации лечебного процесса и медицинского наблюдения женщин репродуктивного возраста, лечение ВИ до сих пор остается актуальной проблемой.

Было предпринято исследование, целью которого явилось изучение аспектов оптимизации схем комплексного лечения ВИ, сочетающих в себе применение препаратов этиотропного действия с использованием системной энзимотерапии, по сравнению с назначением монотерапевтического этиотропного режима. В ходе выполнения исследования оценивались эффективность разных схем терапии ВИ на основании динамики клинических и лабораторных показателей, а также безопасность и переносимость разных схем терапии на основании регистрации нежелательных явлений.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с января 2015 г. по декабрь 2017 г. на базе женской консультации № 1 КГБУЗ «Родильный дом № 1» и женской консультации КГБУЗ «Родильный дом № 2» г. Хабаровска из когорты женщин репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет, средний возраст составил  $28,4 \pm 5,5$  года), обратившихся в лечебные учреждения с жалобами на выделения из влагалища патологического характера, после проведенного скрининга, в соответствии с критериями включения/исключения были отобраны 114 пациенток с диагнозом «вагинальная инфекция», вызванная сочетанным воздействием двух патогенных факторов – БВ и КВ. Все пациентки с помощью таблицы рандомизации, полученной при использовании генератора случайных чисел, были разделены на 3 группы в зависимости от применяемой схемы лечения, назначенной двумя этапами в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин» [28]. В качестве этиотропной терапии использовался влагалищный крем, сочетающий в своем составе 2% бутконазола нитрат и 2% клиндамицин; основным препаратом второго этапа, назначаемым для восстановления нормальной микрофлоры влагалища после антибактериальной терапии, были выбраны интравагинальные капсулы, содержащие лиофилизированную культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus* Doderleini 35 (LCR 35) в дозе не менее  $1 \times 10^8$  КОЕ на 1 капсулу.

1-ю группу составили 42 пациентки, получавшие в качестве терапии ВИ комплекс биоактивных полисахаридов 2QR (мульти-гин активель) 7 дней в сочетании (на первом этапе) с препаратом этиотропной терапии (3 дня) и последующим назначением LCR 35 (21 день).

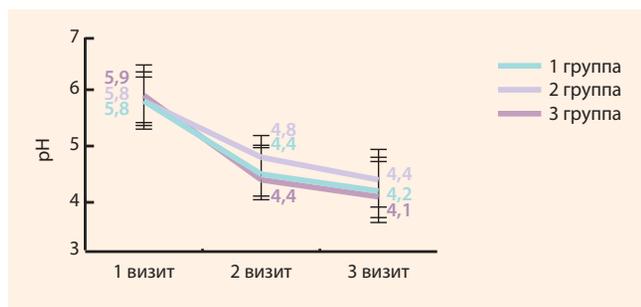
Во 2-ю группу вошли 37 пациенток, которым был назначен вагинальный крем 2% бутконазола нитрата и 2% клиндамицина по 5 г/сут в течение 3 дней с последующим назначением LCR 35 (21 день).

3-я группа – 35 пациенток, лечение которых проводилось по схеме, идентичной схеме, назначенной 1-й группе, в сочетании с приемом препарата энзимотерапии (Вобэнзим, производитель – Mucos Pharma GmbH & Co. KG, Германия) по 5 драже 3 р/сут в течение 3 нед.

Во всех группах пациентки были сопоставимы по возрасту и гинекологическому анамнезу. До начала лечения статистически значимых различий по наличию и интенсивности симптомов заболевания (выделения, их запах, зуд, боль, жжение, гиперемия, микроскопические показатели, результаты лабораторной диагностики) между ними не было, что позволило сравнивать группы между собой.

Комплекс проводимых клинико-лабораторных исследований включал выяснение жалоб, объективное гинекологическое обследование, pH-метрию влагалищной жидкости (ВЖ), бактериоскопическое исследование влагалищных мазков, оценку состояния биоценоза влагалища, диагностику инфекций методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), передаваемых половым путем, для видовой идентификации и количественного анализа анаэроб-

**Рисунок 1.** Динамика результатов pH-метрии ВЖ в ходе лечения



ной и аэробной микрофлоры влагалища. Период наблюдения составлял от 38 до 42 дней.

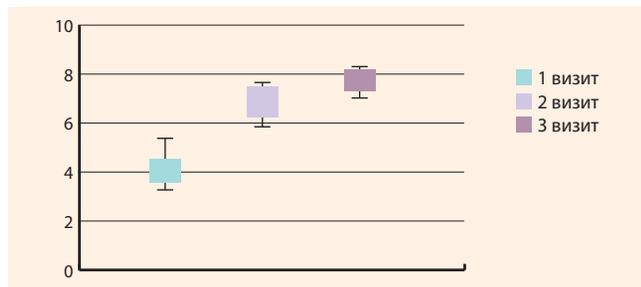
Критериями эффективности терапии с клинических позиций являлась динамика купирования симптомов основного заболевания, под лабораторной эффективностью понимали снижение pH ВЖ, увеличение количественного содержания лактобактерий во ВЖ и снижение количественного содержания патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, определяемое методами микроскопического исследования и количественной ПЦР. Случаи с прогрессированием клинических симптомов и ухудшением клинической и лабораторной картины заболевания по окончании терапии расценивались как клиническая неэффективность. Безопасность и переносимость препаратов оценивали на основе регистрации нежелательных явлений, сопутствующих заболеваний и лабораторных показателей.

Полученные цифровые материалы обрабатывали статистически, рассчитывая средние, относительные величины. Для сравнения величин использовались тесты  $\chi^2$ , двухсторонний точный критерий Фишера, Манна – Уитни, Вилкоксона. Все группы были не связаны между собой. Множественных сравнений не проводилось. Критическим значением было  $p = 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациентки при первичном обращении предъявляли жалобы на влагалищные выделения, почти всегда – с неприятным запахом. По этому признаку статистических различий между группами пациенток не было. Во всех 3-х

**Рисунок 2.** Динамика количества лактобактерий в процессе лечения у пациенток 1-й группы



группах наблюдалось равномерное уменьшение количества выделений из влагалища после лечения с более выраженной тенденцией к уменьшению в 1-й и 3-й группах.

Результаты pH-метрии ВЖ до начала лечения у всех женщин регистрировали показатели, средние величины которых находились в пределах 5,7–6,2. На фоне терапии во всех группах отмечалось равномерное снижение pH после начала лечения, с выявленным достоверным преимуществом по градиенту снижения pH в ходе лечения у пациенток 1-й и 3-й групп. При этом разница между 1-й и 3-й группами в определенные временные интервалы была статистически незначима. Динамика снижения pH ВЖ в ходе исследования представлена на рисунке 1.

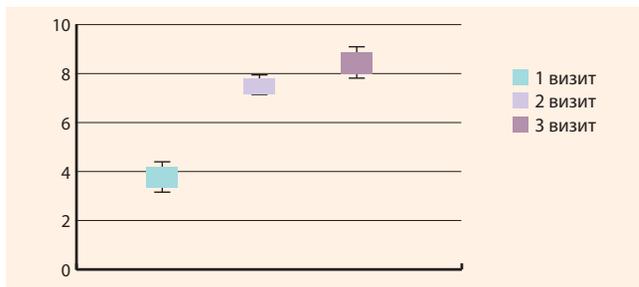
При микроскопии влагалищных мазков до начала лечения у пациенток всех групп отмечено колебание числа лейкоцитов от 10 до 15 в поле зрения (минимум – 7, максимум – 35) без статистически значимых различий между группами. В процессе лечения в 3-й группе, пациентки которой получали энзимотерапию, отмечена тенденция к снижению числа лейкоцитов на 2-м визите, тогда как в 1-й и 2-й группах на 2-м визите отмечалась незначительная тенденция к увеличению их числа (различия статистически недостоверны). На 3-м визите у пациенток во всех группах число лейкоцитов соответствовало норме и было сниженным по сравнению с исходным.

Анализ результатов микробного состава влагалища не выявил статистически значимых достоверных различий между пациентками 3-х групп по признаку «общая бактериальная масса» как до начала лечения, так и в динамике.

Однако у пациенток в 1-й и 3-й группах отмечено достоверное увеличение количества лактобактерий сразу после лечения и спустя 14 дней ( $p = 0,05$ ), что, вероятно, свидетельствует о благоприятном воздействии растительного экстракта мульти-гин актигель на биохимические условия для размножения лактобактерий. У пациенток во 2-й группе достоверное повышение количества лактобактерий отсутствовало, но формировалась стойкая тенденция к его увеличению (рис. 2, 3).

Изучение динамики уровня БВ- и КВ-ассоциированных микроорганизмов (гарднерелл, превотелл, лептотрихий, фузобактерий, вагинального атопобиума, грибов рода *Candida*) показало, что наилучший результат наблюдался в 3-й группе, где их полная элиминация происходила сразу после окончания лечения и стойкое отсутствие отмечалось 14 дней спустя ( $p < 0,05$ ), в то время как у пациенток в

**Рисунок 3.** Динамика количества лактобактерий в процессе лечения у пациенток 3-й группы



1-й и 2-й группах данные микроорганизмы присутствовали во влагалищном биотопе к 38-му дню наблюдения на уровне значений, соответствующих нормоценозу ( $p < 0,05$ ).

Суммарная частота выздоровления и улучшения (рис. 4), оцениваемых как положительный результат лечения, на 2-м визите составила: в 1-й группе – 92,86%, во 2-й группе – 83,78%, в 3-й группе – 94,29% ( $p < 0,05$ ). На 3-м визите эти показатели были соответственно равны: 92,86%, 75,68% и 97,14% ( $p < 0,05$ ).

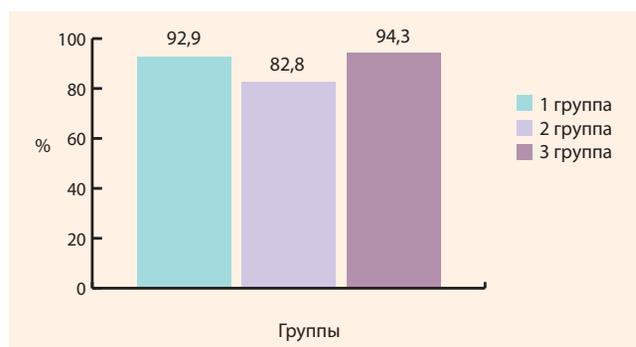
Частота выздоровления к 3-му визиту в группе с применением Вобэнзима была достоверно выше, чем в группах, не использовавших энзимотерапию ( $p < 0,05$ ).

Осложнений, значимых побочных эффектов от применяемых в ходе исследования препаратов, состояний, связанных с ухудшением здоровья, во всех 3-х группах при оценке безопасности и переносимости препаратов отмечено не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты, полученные в ходе исследования, подтверждая эффективность двухэтапного лечения пациенток, страдающих ВИ, возникающими на фоне дисбиоза влагалища и вызванными БВ- и КВ-ассоциированными микроорганизмами, позволяют рекомендовать применение вагинального крема, содержащего 2% бупроконазола нитрата и 2% клиндамицина, по 5 г/сут в течение 3 дней с последующим использованием лактобакте-

**Рисунок 4. Эффективность терапии ко 2-му визиту**



рий штамма LCR 35 в течение 21 дня. При этом включение растительного экстракта барбадосского алоэ мультигин активгель и Вобэнзима в комплекс терапевтических мероприятий у пациенток данной группы позволяет повысить эффективность элиминации возбудителя, обеспечить нормальный титр лактобацилл с сохранением их функциональной активности, что в конечном итоге стойко восстанавливает нарушенный микроценоз влагалища, отмечаются высокая безопасность и хорошая переносимость предлагаемой схемы лечения.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

**Wobenzym®**  
**Вобэнзим**



**Для комплексной терапии острых и хронических воспалительных заболеваний и профилактики их рецидивов.**

**Комплекс уникальных энзимов:**

- эффективно и безопасно оптимизирует противовоспалительный ответ
- регулирует иммунитет
- повышает эффективность антибактериальной терапии
- снижает частоту обострений

Необходимо строго придерживаться схемы приема, назначенной лечащим врачом.



**СДЕЛАНО В ГЕРМАНИИ**

**20 ЛЕТ В РОССИИ**

Вобэнзим. Лекарственный препарат. Рег. удостоверение в России П № 011530/01 от 19.02.2010 г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ И ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Реклама

133

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анкирская А.С. Неспецифический вагинит. *Гинекология*, 2005, 4: 15-18. /Ankirskaia AS. Nonspecific vaginitis. *Ginekologiya*, 2005, 4: 15-18.
2. Кира Е.Ф., Муслимова С.З. Неспецифический вагинит и его влияние на репродуктивное здоровье женщины. *Пробл. репрод.*, 2008, 5: 8-14. /Kira EF, Muslimova SZ. Nonspecific vaginitis and its effect on the reproductive health of women. *Probl. Reprod.*, 2008, 5: 8-14.
3. Ventolini G. Progresses in vaginal microflora physiology and implications for bacterial vaginosis and candidiasis. *Womens Health (Lond.)*, 2016, 12(3): 283-291.
4. Mashburn J. Etiology, diagnosis, and management of vaginitis. *J Midwifery Womens Health*, 2006, 51(6): 423-430.
5. Quan M. Vaginitis: diagnosis and management. *Postgrad Med*, 2010, 122(6): 117-127.
6. Серов В.Н., Шаповаленко С.А. Микроценоз влагалища и инфекционные вульвовагиниты: выбор препарата для рациональной терапии. *Вопр. гин., акуш. и перинатол.*, 2004, 3(4): 27-31. /Serov VN, Shapovalenko SA. Vaginal microscenosis and infectious vulvovaginitis: the drug selection for rational therapy. *Vopr. Gin., akush. i Perinatol.*, 2004, 3 (4): 27-31.
7. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Romero R. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *Br J Obstet Gynaecol*, 2011, 118(5): 533-549.
8. Martin DH. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. *Am J Med Sci*, 2012, 343(1): 2-9.
9. Анкирская А.С., Муравьева В.В., Карапетян Т.Э. Аэробные вагиниты в структуре оппортунистических инфекций влагалища. Дискуссионный вопрос нозологической терминологии. *Акушерство и гинекология*, 2013, 1: 107-110. /Ankirskaia AS, Muravyeva VV, Karapetyan TE. Aerobic vaginitis in the structure of opportunistic vaginal infections. Discussion of nosological terminology. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2013, 1: 107-110.
10. Mashburn J. Etiology, diagnosis, and management of vaginitis. *J Midwifery Womens Health*, 2006, 51(6): 423-430.
11. Linhares IM, Giraldo PC, Baracat EC. New findings about vaginal bacterial flora. *Rev Assoc Med Bras*, 2010, 56(3): 370-374.
12. Donders G. Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: a review. *Obstet Gynecol Surv*, 2010, 65(7): 462-473.
13. Bohbot JM, Sednaoui P, Verriere F, Achhammer I. The etiologic diversity of vaginitis. *Gynecol Obstet Fertil*, 2012, 40(10): 578-581.
14. Махновец Е.Н. Современные представления о вульвовагинальном кандидозе и его терапия. *Клиническая дерматология и венерология*, 2013, 11(1): 9-15. /Makhnovets EN. Contemporary view of vulvovaginal candidiasis and its therapy. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*, 2013, 11 (1): 9-15.
15. Кисина В.И., Забиров К.И. Урогенитальные инфекции у женщин. М.: МИА, 2005. /Kisina VI, Zabirov KI. Urogenital infections in women. М.: МИА, 2005.
16. Савичева А.М., Соколовский Е.В., Домейка М. Краткое руководство по микроскопической диагностике заболеваний, передаваемых половым путем. СПб.: Фолиант, 2004. /Savicheva AM, Sokolovsky EV, Domeyka M. A short guide to microscopic diagnosis of sexually transmitted diseases. SPb.: Foliant, 2004.
17. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА, 2012. 472 с. /Kira EF. Bacterial vaginosis. М.: МИА, 2012. 472 p.
18. Кира Е.Ф., Прилпская В.Н., Костава М.Н., Гамирова Е.В., Довлетханова Э.Р., Душкина Е.А. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*, 2012, 7: 59-67. /Kira EF, Prilepskaya VN, Kostava MN, Gamirova EV, Dovletkhanova ER, Dushkina EA. Modern approaches to the choice of a local drug for the therapy of bacterial vaginosis. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2012, 7: 59-67.
19. Буданов П.В., Чурганова А.А., Стрижаков А.Н., Бахтияров К.Р. Вульвовагинальные инфекции в постантибиотическую эру. Как избежать агрессии? *Медицинский совет. Гинекология*, 2015, 17: 124-130. /Budanov PV, Churgova AA, Strizhakov AN, Bakhtiyarov KR. Vulvovaginal infections in the postantibiotic era. How to avoid aggression? *Meditsinskiy Sovet. Ginekologiya*, 2015, 17: 124-130.
20. Радзинский В.Е., Тигиева А.В. Вульвовагинальные болезни: возможности патогенетической терапии. *Эффективная фармакотерапия*, 2014, 45: 38-43. /Radzinsky VE, Tigieva AV. Vulvovaginal diseases: the possibilities of pathogenetic therapy. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2014, 45: 38-43.
21. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Инфекции в акушерстве и гинекологии: диагностика и антимикробная химиотерапия: Пособие для врачей. М., 2014. 46 с. /Nikonov AP, Ascaturova OR. Infections in obstetrics and gynecology: diagnosis and antimicrobial chemotherapy: a guide for physicians. М., 2014. 46 p.
22. Hainer BL, Gibson MV. Vaginitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*, 2011, 83(7): 807-815.
23. Серов В.Н., Шаповаленко С.А. Микроценоз влагалища и инфекционные вульвовагиниты: выбор препарата для рациональной терапии. *Вопр. гин., акуш. и перинатол.*, 2004, 3(4): 27-31. /Serov VN, Shapovalenko SA. Vaginal microscenosis and infectious vulvovaginitis: the drug selection for rational therapy. *Vopr. Gin., Akush. i Perinatol.*, 2004, 3 (4): 27-31.
24. Мазуркевич М.В., Фирсова Т.А., Духанина М.В. Патогенетическая коррекция дисбиоза влагалища. *Гинекология*, 2014, 16(4): 14-17. /Mazurkevich MV, Firsova TA, Dukhanina MV. Pathogenetic correction of vaginal dysbiosis. *Ginekologiya*, 2014, 16 (4): 14-17.
25. Логутова А.С., Новикова С.В., Цивцивадзе Е.Б., Федотова А.В. Клиническая оценка эффективности и безопасности местного лечения бактериального вагиноза у беременных женщин. *Акушерство и гинекология*, 2015, 10: 91-96. /Logutova AS, Novikova SV, Tsvitsivadze EB, Fedotova AV. Clinical evaluation of the efficacy and safety of topical treatment of bacterial vaginosis in pregnant women. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2015, 10: 91-96.
26. Пестрикова Т.Ю., Молодцова Л.Ю., Колбин А.С., Клишко Н.Н., Стернин Ю.И. Фармакологическая оценка эффективности системной энзимотерапии при вагинальном кандидозе и дисбиозе у беременных женщин. *Доктор.Ру*, 2011, 9(68): 74-79. /Pestrikova TYu, Molodtsova LYu, Kolbin AS, Klimko NN, Sternin Yul. Pharmacological assessment of the effectiveness of systemic enzyme therapy in vaginal candidiasis and dysbiosis in pregnant women. *Doktor. Ru*, 2011, 9 (68): 74-79.
27. Стернин Ю.И. Избранные вопросы системной энзимотерапии: монография. Под ред. академика РАМН В.И. Мазурова. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: ИнформМед, 2013. 116 с. /Sternin Yul. Selected issues of systemic enzyme therapy: monograph. Under the editorship of Academician of RAMS V.I. Mazurov. 2<sup>nd</sup> ed., revised and enlarged. SPb.: InformMed, 2013. 116 p.
28. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин: Клинические рекомендации. Под ред. В.Н. Прилпской и соавт. М., 2013. 50 с. /Diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathologic vaginal discharge: clinical guidelines. Under the editorship of V.N. Prilepskaya et al. М., 2013. 50 p.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Горшкова Оксана Владимировна** – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края

**Чижова Галина Всеволодовна** – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, ректор КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края

**Молодцова Лариса Юрьевна** – к.м.н., врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории КГБУЗ «Родильный дом № 1» Министерства здравоохранения Хабаровского края

**Морозова Ольга Николаевна** – врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, заведующая женской консультацией КГБУЗ «Родильный дом № 2» Министерства здравоохранения Хабаровского края

# ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2018 ГОД



## «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

**Годовая подписка на 2018 год – 6 534 руб.**

**Подписка на II полугодие 2018 года – 3 630 руб.**

**ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:**

«Пресса России»

индекс **88144**

«Подписные издания»,

Официальный каталог ФГУП «Почта России»

индекс **П5802**

## ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

**у официального дилера:**

**RMBC-Поволжье**  
тел. в г. Н. Новгороде:  
(8312) 30-22-63

**у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:**

**ООО «Информнаука»,**  
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,  
www.informnauka.com

**ООО «Деловая пресса»,** г.  
Киров, тел. (8332) 37-72-11

**ООО «Урал-пресс»,**  
(филиалы в 52  
регионах России),  
тел. (495) 789-86-36,  
www.ural-press.ru

**ООО «Руспресса»,**  
тел. (495) 369-11-22

**ЗАО «Прессинформ»,**  
тел. (812) 786-58-29

**ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ  
ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ**

☎ (495) 780-34-25    📠 (495) 780-34-26    ✉ podpiska@remedium.ru

## ЛЬГОТНАЯ ПОДПИСКА СО СКИДКОЙ

На наших сайтах: [www.remedium.ru](http://www.remedium.ru), [www.med-sovet.pro](http://www.med-sovet.pro),  
на выставках и семинарах,  
e-mail: [podpiska@remedium.ru](mailto:podpiska@remedium.ru)

СЧЕТ № МС/900-18				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №9–18 (июль – декабрь) 2018 год	комплект	1	3 630,00
			Итого	3 630,00
			В том числе НДС	330,00
			Всего к оплате	3 630,00
			К оплате: три тысячи шестьсот тридцать рублей 00 коп.	
			Руководитель предприятия	 (Макарова Е.Н.)

## ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ» ИНН 7701669956\770101001	р/счет	40702810438000059976
Банк получателя: ПАО СБЕРБАНК г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

[WWW.MED-SOVET.PRO](http://WWW.MED-SOVET.PRO)

О.И. ЛИСИЦЫНА, Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ

# АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ – ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОСТИ

## ПОИСК ВОЗМОЖНЫХ РЕШЕНИЙ В ТЕРАПИИ ВЗОМТ

Настоящим вызовом для современной медицины можно считать выход из-под врачебного контроля инфекций, которые ранее считались безобидными или легкоуправляемыми у большинства пациентов. Условно-патогенные микроорганизмы, наряду с усилением болезнетворных свойств, приобретают факторы устойчивости к противомикробным средствам – антибиотикам. В то же время распространенность воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) составляет около 50–65% среди женщин репродуктивного возраста и не имеет тенденции к снижению. При этом неспецифические хронические заболевания половой системы встречаются чаще, чем инфекции, вызываемые абсолютными патогенами. Неэффективная терапия острых форм заболевания приводит к возникновению резистентных форм возбудителей, рецидивам заболевания и хронизации процесса воспаления. Важная роль в патогенезе хронических воспалительных заболеваний урогенитального тракта принадлежит развитию вторичной иммунной недостаточности, характеризующейся неполным функционированием клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Именно поэтому лечение хронических воспалительных заболеваний половой системы должно быть комплексным и состоять из этиотропных химиотерапевтических средств, направленных на элиминацию возбудителя, а также из иммуномодулирующих средств, направленных на нормализацию функциональной активности иммунной системы пациентки.

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, иммуномодулирующая терапия, бактериофаг, ВЗОМТ, неспецифические воспалительные заболевания половых путей, аминодигидрофталазиндион натрия, Галавит.

O.I. LISICYNA, E.G. KHILKEVICH

Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ANTIBIOTIC RESISTANCE – A MODERN GLOBAL HEALTH PROBLEM. THE SEARCH FOR POSSIBLE SOLUTIONS IN TREATING PID

Loss of medical control over infections that were previously considered harmless or easy managed in most patients can be considered a challenge for the modern medicine. Along with the intensification of pathogenic properties, opportunistic pathogens acquire resistance factors to antimicrobial agents - antibiotics. At the same time, the prevalence of pelvic inflammatory diseases (PID) accounts for about 50 to 65% among women of childbearing age and has no tendency to decline. On top of that, non-specific chronic diseases of the genital tract are more common than infections caused by absolute pathogens. Ineffective therapy of acute forms of the disease leads to the emergence of resistant forms of pathogens, recurrence of the disease and chronic inflammation. The development of secondary immunodeficiency characterized by improper cellular and humoral immune functions plays an important role in the pathogenesis of chronic inflammatory diseases of the urogenital tract. That is why the treatment of chronic inflammatory diseases of the genital tract should be complex and include etiotropic chemotherapeutic agents aimed at eliminating the pathogens, and the immunomodulating agents aimed at normalizing the functional activity of the patient's immune system.

**Keywords:** antibiotic resistance, immunomodulatory therapy, bacteriophage, PID, nonspecific inflammatory diseases of the female genital organs, aminodehydrophthalazindion sodium, Galavit.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) выявляются у 50–65% женщин репродуктивного возраста и не имеют тенденции к снижению. Значительную роль в формировании ВЗОМТ играют инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). При этом дисбиозы (БВ, урогенитальный кандидоз), неспецифические вагиниты, цервициты и уретриты встречаются чаще, чем инфекции, вызываемые абсолютными патогенами (гонококки, хламидии, микоплазмы, уреоплазмы). Как правило, указанные заболевания имеют полимикробную этиологию и ассоциированы с условно-патоген-

ными возбудителями (кишечная палочка, протей, клостридии, бактероиды и кокки) и вирусами [1–4].

В свою очередь, возникновение неспецифических инфекционных заболеваний органов урогенитального тракта обусловлено состоянием макроорганизма (предшествующая генитальная и экстрагенитальная патология), а особенности течения инфекции определяются компонентным составом микробных ассоциаций и их влиянием друг на друга [3, 5].

В подобных условиях монотерапия антибактериальными препаратами зачастую оказывается неадекватной, а появление все новых поколений антибактериальных средств принципиально не влияет на эффективность

лечения. На первый план выходит главная проблема современности – антибиотикорезистентность. Различают устойчивость микроорганизмов двух типов: первичную (видовую), обусловленную отсутствием мишени для лекарственного вещества, непроницаемостью мембраны клетки, ферментативной активностью возбудителя, и вторичную, приобретенную при использовании неадекватных доз препарата. Бесконтрольное использование разнообразных антибактериальных лекарственных средств обеспечивает появление бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. В настоящее время резистентность бактерий к антибиотикам, по мнению экспертов ВОЗ, приняла масштабы пандемии: мир уже вступил в постантибиотиковую эру. А учитывая грандиозный ущерб, который наносит неадекватная антибактериальная терапия, исследователи по всему миру сходятся в едином мнении о том, что по возможности следует отдавать предпочтение антибиотикам не широкого, а узкого спектра действия, и, если есть эффективная альтернатива, именно ее и следует предпочесть [6–11].

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ

Нижние отделы полового тракта, и в частности шейка матки и влагалище, – это экологическая ниша, имеющая свой биоценоз. Видовой и количественный состав этого биоценоза регулируется иммунной и эндокринной системами. Влагалищная микрофлора взрослой женщины включает облигатные и факультативные анаэробные бактерии с существенно меньшим представителем аэробных микроорганизмов. Наряду с индигенными (постоянно обитающими) микроорганизмами, во влагалищной экосистеме присутствуют и транзитные (случайные) патогенные или условно-патогенные микробы. У здоровой женщины фертильного возраста в вагинальном биоценозе обнаруживаются *Lactobacillus*, *Peptococcus*, *Bacteroides*, *Staphylococcus epidermidis*, *Corinebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Eubacterium*. Доминируют в здоровом биоценозе *Lactobacillus*, занимая 95–98% всей популяции, число которых достигает  $10^6$ – $10^9$  КОЕ/мл. Лактобактерии играют ключевую роль в формировании нормальной вагинальной среды, реализуя несколько механизмов, предохраняющих от инвазии или избыточного роста патогенных видов.

Экологическая толерантность – способность микроорганизмов определенного биоценоза вынести колебания внешних факторов. Целый ряд внешних по отношению к микрофлоре влагалища факторов может стать причиной дисбаланса. К этим факторам относятся низкая эстрогенная насыщенность тканей, активная сексуальная жизнь, использование гормональных, внутривлагалищных и внутриматочных контрацептивов, соматическая и эндокринная патология, антибактериальная, иммуносупрессивная терапия, иммунодефицитные состояния, недостаточность мышц тазового дна и нарушение гигиены. В свою очередь, преодоление экологической толерантности влагалищного биотопа и локального иммунитета приводит к развитию воспалительного процесса,

клинически проявляющегося появлением патологических выделений, отеком тканей, сопровождающегося гиперемией и вульводинией [5, 12].

Воспалительная реакция циклична, и действие компонентов воспаления проявляется в непосредственном повреждении клеток инфекционным агентом и в опосредованном повреждении клеток путем выделения эндо- и экзотоксинов. В динамике процесса воспаления возникают взаимосвязанные нарушения местного иммунитета, кровоснабжения подлежащей стромы и клеточного обновления эпителиального пласта, что способствует рецидивирующему течению заболевания и его хронизации [4, 5].

Рецидивирующее течение неспецифических хронических воспалительных заболеваний полового тракта формирует ряд осложнений заболевания, среди которых выделяют бесплодие, нарушения менструального цикла, повышенный риск реализации онкогенного потенциала вирусов, формирование морфологических изменений шейки матки [3, 13, 14].

Важная роль в патогенезе воспалительных заболеваний органов малого таза принадлежит развитию вторичной иммунной недостаточности, характеризующейся неполным (недостаточно эффективным) функционированием клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Иммунные нарушения клеточного уровня включают снижение общего количества Т- и В-лимфоцитов с выраженным угнетением Т-зависимых иммунных реакций и нарушением фагоцитарной активности, изменение соотношения CD4+ (Т-хелперов) и CD8+ (Т-супрессоров) в популяции лимфоцитов, уменьшение количества CD16+ (NK-клеток), изменение функциональных свойств лимфоцитов, снижение активности клеток фагоцитарной системы. На гуморальном уровне у женщин с хроническим цервицитом наблюдается изменение соотношения иммуноглобулинов цервикальной слизи в сторону увеличения количества Ig класса А на фоне сниженного содержания IgG и М [1, 15, 16].

К непосредственным причинам возникновения иммунных нарушений при ВЗОМТ относят как прямое токсическое действие персистирующих микроорганизмов на иммунную систему, так и длительную антибактериальную терапию [2].

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

### Диагностика

Диагностика инфекционного процесса, как правило, включает следующие звенья [17]:

- констатацию дисбиоза влагалища (установление его разновидности);
- диагностику воспалительных очагов в органах мочеполовой системы;
- идентификацию возбудителей инфекции, передаваемой половым путем, как экзогенного пускового фактора;
- определение других экзо- и эндогенных факторов (заболеваний), приводящих к запуску инфекционного процесса с формированием дисбиоза и воспалительных очагов.

## Лечение

Лечение женщин с ВЗОМТ должно быть направлено на устранение инфекционного агента, восстановление здоровой микробиоты, нормализацию иммунного статуса, регрессию воспалительных изменений и, как следствие, стабилизацию качества жизни.

Следует учитывать, что лечение заболеваний полимикробного происхождения этиотропными средствами не всегда приносит ожидаемый результат, поскольку чувствительность к антибиотикам микроорганизмов в биопленке не соответствует таковой, определенной в лабораторных тестах на клинических изолятах чистых культур бактерий. Следовательно, полимикробная инфекция требует комплексной терапии. К современным возможностям преодоления антибиотикорезистентности относят применение альтернативных способов лечения инфекционных процессов. В России и за рубежом происходит ренессанс таргетной и комбинированной терапии инфекций с применением бактериофагов и иммуномодуляторов [6, 9, 10, 12, 18–20].

### *Лечебные бактериофаги*

Одним из перспективных направлений в усовершенствовании лечения гинекологических инфекций является использование лечебных бактериофагов, которые могут воздействовать на резистентные к антибиотикам штаммы бактерий. Они сами или в комплексе с другими антибактериальными препаратами повышают эффективность этиотропной терапии у больных. Кроме того, препараты бактериофагов не токсичны, не вызывают развитие дисбактериозов и других побочных реакций. Фаги могут применяться вместе с антибиотиками и иммунопрепаратами, их успешно применяют в акушерско-гинекологической практике для лечения бактериальных вагинозов и вагинитов, а также с целью предупреждения гнойно-воспалительных осложнений при абдоминальном родоразрешении [6, 10, 18, 21–23].

Кроме того, важно подчеркнуть, что в большинстве случаев возникновения воспалительных заболеваний в нижних отделах урогенитального тракта речь идет не о конкретном возбудителе, а об ассоциации нескольких инфекционных агентов, что, по мнению авторов, связано с низкой эффективностью применения антибактериальных препаратов вследствие неправильного их использования и развития устойчивости микроорганизмов к современным противовоспалительным средствам. Таким образом, нерациональная терапия острых форм заболевания приводит к возникновению резистентных форм возбудителей, рецидивам заболевания и хронизации процесса воспаления [1, 2, 16].

Лечение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза должно быть комплексным, включая коррекцию иммунитета с помощью соответствующих иммуномодулирующих лекарственных средств.

### *Иммуномодулирующие препараты*

Главной мишенью иммуномодулирующих препаратов является состояние вторичной иммунной недостаточности, которое проявляется в виде частых, рецидивирующих, трудно поддающихся лечению инфекционно-вос-

палительных заболеваниях. Следует отметить, что исследование параметров иммунной системы может не всегда выявить их изменения. Поэтому при наличии в организме хронического инфекционно-воспалительного процесса можно назначать больному иммуномодулирующие препараты, даже в том случае, если иммунодиагностическое исследование не выявит существенных отклонений в иммунном статусе. Таким образом, основным критерием для назначения иммуномодулятора является клиническая картина заболевания, проявляющаяся наличием хронического инфекционно-воспалительного процесса, трудно поддающегося адекватному лечению [24].

Следует подчеркнуть, что иммуномодулирующую терапию целесообразно назначать одновременно с этиотропным воздействием. В этом случае по возбудителю наносится «двойной удар»: антибиотик или другое химиотерапевтическое средство понижает функциональную активность микроба, а иммуномодулятор повышает функциональную активность клеток иммунной системы, за счет чего достигается более эффективная элиминация возбудителя из организма. Однако при наличии в лечебно-профилактическом учреждении соответствующей материально-технической базы применение иммуномодуляторов целесообразно проводить на фоне иммунологического мониторинга [24].

С целью иммуномодулирующей терапии следует использовать лекарственные средства с доказанной эффективностью. Одним из современных высокоэффективных средств, обладающих иммуностропной активностью, является препарат Галавит. Он применяется в клинической практике акушера-гинеколога уже более 20 лет, за это время неоднократно доказал свою эффективность в составе комбинированной терапии при воспалительных заболеваниях органов малого таза различного генеза и локализации, при гнойно-воспалительных заболеваниях в послеродовом периоде, при лечении и профилактике послеоперационных инфекционных осложнений у женщин репродуктивного возраста, а также применялся и в комплексной терапии больных с хронической рецидивирующей герпес-вирусной и папиллома-вирусной инфекциями [5, 19, 20, 25–29].

Кроме того, отечественными исследователями ведутся экспериментальные работы по изучению механизмов формирования госпитальных штаммов возбудителей внутрибольничных инфекций (стафилококков, псевдомонад, энтеробактерий и дрожжеподобных грибов рода *Candida spp.*) и способов их предупреждения. Показано, что применение комплексной терапии, включающей Галавит, обеспечивает выраженный протективный эффект за счет высокоэффективной коррекции антиинфекционной резистентности организма животных, что способствует достоверной элиминации из состава популяций микроорганизмов особей, обладающих клинически значимыми признаками (лекарственная устойчивость и факторы вирулентности). Все это приводит к сапрофитизации возбудителей в организме и в конечном итоге к предупреждению формирования госпитальных штаммов возбудителей внутрибольничных инфекций [30].

Низкомолекулярный иммуномодулятор Галавит обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектом. Его главные фармакологические эффекты связаны с избирательным воздействием (повышение или понижение в зависимости от исходных значений) на функционально-метаболическую активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета: нормализация фагоцитарной активности моноцитов/макрофагов, бактерицидной активности нейтрофилов, цитотоксической активности НК-клеток, повышение выработки эндогенных интерферонов (ИФН-альфа и гамма), аффинности иммуноглобулинов класса М, G и А, а также воздействием на функциональную активность макрофагов. Противовоспалительная активность Галавита обусловлена обратимым ингибированием выработки гиперактивированными макрофагами провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ1 и ИЛ6) и активных форм кислорода. Происходит нормализация функционального состояния макрофагов и их антигенпрезентирующей функции, восстанавливается нормальная продукция цитокинов. Следствием нормализации активности клеток врожденного и адаптивного иммунитета является повышение неспецифической устойчивости организма к инфекционным заболеваниям бактериальной, вирусной и грибковой этиологии, более эффективная элиминация возбудителя из организма, сокращение частоты, выраженности и длительности инфекционного процесса, снижение частоты рецидивов [24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2014 г. ВОЗ опубликовала отчет об антибиотикорезистентности в мире. В нем проанализированы данные из 114 стран, в т. ч. России, на основании которых сделан вывод о том, что резистентность к антибиотикам на сегодняшний день отмечается уже во всех странах мира, независимо от уровня благосостояния граждан и экономического развития. А учитывая высокую распространенность хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин, их современную особенность – полимикробную этиологию, а также выраженное отрицательное влияние на фертильность, качество жизни, работоспособность и сексуальную функцию, лечение должно быть комплексным и состоять из этиотропных химиотерапевтических средств, направленных на элиминацию возбудителя, а также из иммуномодулирующих средств, направленных на нормализацию функциональной активности иммунной системы пациентки. Современному клиницисту нет необходимости дискутировать на тему сравнительных характеристик антибиотиков, бактериофагов и иммуномодуляторов, поскольку и состав, и фармакодинамика с фармакокинетикой этих групп лекарственных препаратов абсолютно разные. Объединяет их одна задача – вылечить пациентку, не допустить развития антибиотикорезистентности и опаснейших последствий для репродуктивного здоровья женщины.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ПОМОЖЕТ ЗАКОНЧИТЬ ИСТОРИЮ БОЛЕЗНИ



## ГАЛАВИТ®

### ИММУНОМОДУЛЯТОР С ДОКАЗАННЫМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

НОРМАЛИЗУЕТ МЕСТНЫЙ И СИСТЕМНЫЙ ИММУНИТЕТ

ПОЗВОЛЯЕТ УСКОРИТЬ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ И УВЕЛИЧИВАЕТ ПЕРИОД РЕМИССИИ<sup>1</sup>

СНИЖАЕТ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОВТОРНЫХ ОБОСТРЕНИЙ<sup>2</sup>

ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ<sup>3</sup>



## ВОХОДИТ В ТОП-3 НАЗНАЧАЕМЫХ ПРЕПАРАТОВ ГИНЕКОЛОГАМИ<sup>3</sup>

1. Усовецкий И.А. Применение нового отечественного иммуномодулятора Галавит в лечении урогенитальных инфекций. // Terra Medica, 2004, №2. 2. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Каграманова Ж.А. Патогенетическое обоснование иммунокорригирующей терапии больных острым воспалением придатков матки/ Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, – 2005, – Т.4, №2, – С. 20–23. 3. В группе иммуностимуляторы L03A. По данным ООО «Синвейт Комкон», весна 2015 г.

Р N000088/02; Р N000088/03, ООО «Сэлвим», Информация предназначена для медицинских работников. Реклама



## ЛИТЕРАТУРА

- Унаниян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический цервицит: особенности этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2012, 6: 40–45. / Unanyan AL, Kossovich YuM. Chronic cervicitis: features of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*, 2012, 6: 40–45.
- Григорян В., Султанова Е.А., Шпот Е.В. Хронические неосложненные инфекции нижних мочевых путей у женщин. *Иммунотерапия: руководство для врачей*, 2-е изд. Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова, А.Е. Шульженко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018: 473–484. / Grigoryan V, Sultanova EA, Shpot EV. Chronic uncomplicated infections of the lower urinary tract in women. *Immunoterapiya: Rukovodstvo Dlya Vrachey*, 2<sup>nd</sup> ed. Under the editorship of Khaitova RM, Ataullakhanova RI, Shulzhenko AE. Moscow: GEOTAR-Media, 2018: 473–484
- Рогожина И.Е., Нейфельд И.В., Столярова У.В., Скупова И.Н. Оптимизация лечения женщин с рецидивирующими неспецифическими вагинитами и цервицитами. *Журнал для непрерывного медицинского образования врачей*, 2017, 1: 70–75 / Rogozhina IE, Neifeld IV, Stolyarova UV, Skupova IN. Optimization of treatment of women with recurrent nonspecific vaginitis and cervicitis. *Zhurnal Dlya Neprepryvnogo Meditsinskogo Obrazovaniya Vrachey*, 2017, 1: 70–75
- Прилепская В.Н. Возможности изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов. *РМЖ*, 2008, 16(1): 5–9. / Prilepskaya VN. Possibilities of isoprinosine in the treatment of chronic cervicitis and vaginitis. *RMJ*, 2008, 16 (1): 5–9.
- Прилепская В.Н., Костава М.Н., Быковская О.В. Вагиниты и экзоцервициты – звенья одной цепи. *Эффективная фармакотерапия*, 2008, 3: 34–36. / Prilepskaya VN, Kostava MN, Bykovskaya OV. Vaginitis and exocervicitis constitute links in one and the same chain. *Effektivnaya Farmakoterpiya*, 2008, 3: 34–36.
- Адамян Л.В., Кузьмин В.Н., Арсланян К.Н., Харченко Э.И. Современные способы борьбы с инфекцией в акушерстве и перинатологии (антибиотики, бактериофаги, иммуномодуляторы). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*, 2017, 3: 37–45. / Adamyan LV, Kuzmin VN, Arslanyan KN, Kharchenko EI. Modern methods for fighting infection in obstetrics and perinatology (antibiotics, bacteriophages, immunomodulators). *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obucheniye*, 2017, 3: 37–45
- Helbig ET, Opitz B, and Sander LE. Adjuvant immunotherapies as a novel approach to bacterial infections. *Immunotherapy*, 2013, 5(4): 365–381.
- Carlet J, Pulcini C, and Piddock LJV. Antibiotic resistance: A geopolitical issue. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(10): 949–953.
- Roux D, Pier GB, and Skurnik D. Magic bullets for the 21st century: The reemergence of immunotherapy for multi- and pan-resistant microbes. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(12): 2785–2787.
- Oral SM. Non-antibiotic treatments for bacterial diseases in an era of progressive antibiotic resistance. *Crit Care*, 2016, 20(1): 10–12.
- Hulscher ME, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(3): 167–175.
- Кузнецова И.В. Вопросы диагностики и лечения инфекционных заболеваний влагалища. *Эффективная фармакотерапия*, 2016, 14: 12–21. / Kuznetsova IV. Issues of diagnosis and treatment of vaginal infections. *Effektivnaya Farmakoterpiya*, 2016, 14: 12–21.
- Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. / Kulakov VI, Manukhin IB, Saveleva GM. Gynecology: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2007.
- Жаркин Н.А., Лемякина Е.В. Комплексное лечение неспецифических цервицитов у нерожавших женщин. *Лекарств. вестн.*, 2012, 8: 35–39. / Zharkin NA, Lemyakina EV. Complex treatment of nonspecific cervicitis in nulliparous women. *Lekarstv. Vestn.*, 2012, 8: 35–39
- Kataoka S, Yamada T, Chou K, Nishida R, Morikawa M, Minami M, Yamada H, Sakuragi N, and Minakami H. Association between preterm birth and vaginal colonization by mycoplasmas in early pregnancy. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(1): 51–55.
- Серов В.Н., Твердикова М.А. Иммуномодуляторы в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *РМЖ*, 2012, 17: 12–18. / Serov VN, Tverdikova MA. Immunomodulators in the complex therapy of inflammatory diseases of the pelvic organs. *BC*, 2012, 17: 12–18.
- Ришук С.В. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: этиология, принципиальные подходы к диагностике и лечению. *Охрана материнства и детства*, 2016, 27(1): 69–79. / Rishchuk SV. Infectious and inflammatory diseases of female genital organs: etiology, principled approaches to diagnosis and treatment. *Okhrana Materinstva i Detstva*, 2016, 27 (1): 69–79.
- Степанова М.А., Геворкян Н.Р. Бактериофаги: аспекты применения в акушерстве и гинекологии. *Медицинский совет*, 2015, 9: 10–14. / Stepanova MA, Gevorkyan NR. Bacteriophages: aspects of use in obstetrics and gynecology. *Meditsinsky Sovet*, 2015, 9: 10–14.
- Сидорова Х.А., Белопольская И.С. Современные способы лечения инфекции нижнего отдела половых путей у женщин. *Вестник Российской академии медицинских наук*, 2012: 4–10. / Sidorova HA, Belopolskaya IS. Modern methods for treating infection of the lower genital tract in women. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskih Nauk*, 2012: 4–10.
- Мурашко А.А., Мурашко А.В. Современные подходы к терапии ВЗОМТ. *Медицинский совет*, 2014, 9: 103–105. / Murashko AA, Murashko AV. Modern approaches to the therapy of PID. *Meditsinsky Sovet*, 2014, 9: 103–105
- Furfaro LL, Chang BJ, and Payne MS. Applications for bacteriophage therapy during pregnancy and the perinatal period. *Front Microbiol*, 2018 JAN, 8: 1–14.
- Белопольская И.С., Сидорова Х.А., Шахгиреева А.А., Белопольский Л.С. Возможности фаговой терапии гинекологической инфекции. *Трудный пациент*, 2014, 12(8–9): 6–9. / Belopolskaya IS, Sidorova HA, Shahgireyeva AA, Belopolsky LS. Possibilities of phage therapy for gynecological infection. *Trudny Patsient*, 2014, 12 (8–9): 6–9.
- Гурджиева А.Ю., Шмидт А.А., Бескровный С.В., Иванов А.М., Алиева М.Т. Анализ эффективности бактериофаговой терапии эндогенных инфекций нижнего отдела половых путей у курсантов женского пола высших военно-образовательных организаций МО РФ. *Медицинский академический журнал*, 2016, 16(4): 181–182. / Gurdzhieva AYu, Shmidt AA, Beskrovny SV, Ivanov AM, Aliyeva MT. Analysis of the effectiveness of bacteriophage therapy of endogenous infections of the lower genital tract in female cadets of higher military educational organizations of the RF Ministry of Defense. *Meditsinskiy Akademicheskij Zhurnal*, 2016, 16 (4): 181–182.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия. М.: ФАРМАРУС ПРИНТ, 2005. / Khaitov RM, Pinegin BV. Modern immunomodulators. Classification. Mechanism of action. M.: FARMARUS PRINT, 2005.
- Боровиков И.О., Куценко И.И. Опыт применения иммуномодулирующего препарата в терапии папилломавирусной инфекции гениталий у женщин. *Акушерство и гинекология*, 2018, 3: 122–8. / Borovikov IO, Kutsenko II. The experience of using an immunomodulating drug in the therapy of papillomavirus infection of genitalia in women. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2018, 3: 122–8.
- Шульженко А.Е., Зуикова И.Н. Применение Галавита в комплексном лечении рецидивирующего генитального герпеса у женщин. *Акушерство и гинекология*, 2011, 5: 110–114. / Shulzhenko AE, Zuykova IN. The use of Galavit in the complex treatment of recurrent genital herpes in women. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2011, 5: 110–114.
- Веретенникова М. Современная фармакотерапия герпеса с использованием различных лекарственных форм. *Фундаментальные исследования*, 2014, 8–7: 1630–1634. / Veretennikova M. Modern pharmacotherapy of herpes using various medicinal forms. *Fundamentalnyye Issledovaniya*, 2014, 8–7: 1630–1634.
- Муминова Н.Х. Эффективность иммуномодулятора Галавита при гнойно-воспалительных заболеваниях в послеродовом периоде. *РМЖ*, 2013, 23: 1117–1120. / Muminova NK. Efficacy of Galavit immunomodulator in purulent-inflammatory diseases in the postpartum period. *RMJ*, 2013, 23: 1117–1120.
- Серов А.В., Царегородцева В.Н., Королева М.В. Роль иммунокорригирующего влияния Галавита в лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза хламидийного генеза. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2011, 3: 17–20. / Serov AV, Tsaregorodtseva VN, Koroleva MV. Role of immunocorrecting effect of Galavita in the treatment of patients with chronic pelvic inflammatory diseases of chlamydia genesis. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*, 2011, 3: 17–20.
- Шеховцова Е.В., Шаталова О.В. Механизм формирования госпитальных штаммов возбудителей внутрибольничных инфекций и способ их редупликации. *Клиническая лабораторная диагностика*, 2012, 7: 58–61. / Shekhovtsova EV, Shatalova OV. The mechanism of development of hospital strains of pathogens of nosocomial infections and the method for preventing them. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2012, 7: 58–61

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Хилькевич Елена Григорьевна** – д.м.н., врач акушер-гинеколог хирургического отделения ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

**Лисицына Ольга Игоревна** – ординатор ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

# В ПОМОЩЬ ФАРМСПЕЦИАЛИСТУ

## ХРЕСТОМАТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА

СПРАВОЧНИК  
И УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Концептуальное изложение системы качества на каждом из этапов «жизненного цикла» лекарственных препаратов: GLP – надлежащей лабораторной практики, GCP – надлежащей клинической практики, GMP – надлежащей производственной практики, GDP – надлежащей практики дистрибуции, GSP – надлежащей практики хранения лекарственных средств, GPP – надлежащей аптечной практики.

## The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

19-Е ИЗДАНИЕ

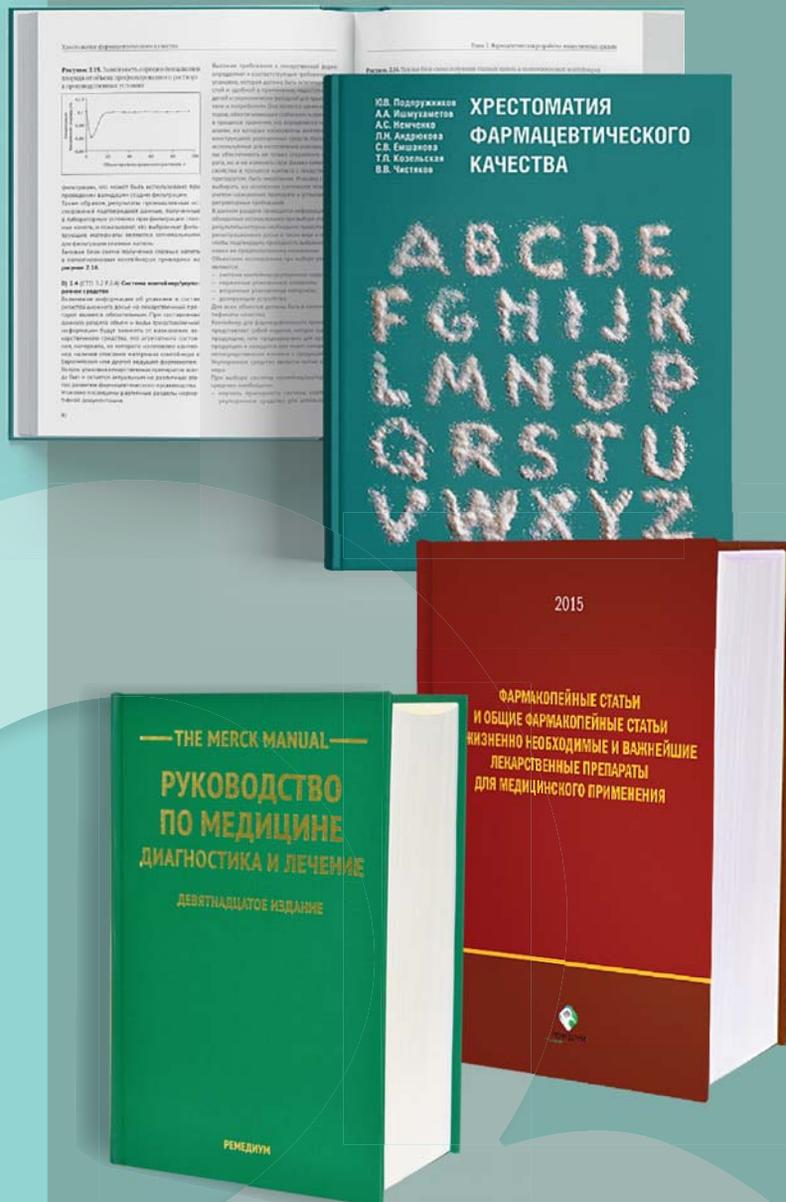
Старейшее и наиболее авторитетное мировое руководство по клинической медицине. Переводное издание-справочник содержит информацию по всем разделам медицины, включая необходимые для практикующего врача знания о диагностике и подходах к лечению заболеваний.

## ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ФАРМАКОПЕИ США  
(USP38-NF33)

Фармакопейные статьи и общие Фармакопейные статьи на препараты, входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП).

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!



[www.remedium.ru](http://www.remedium.ru)

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426  
[remedium@remedium.ru](mailto:remedium@remedium.ru)



РЕМЕДИУМ  
ГРУППА КОМПАНИЙ

О.А. ГРОМОВА<sup>1</sup>, М.А. СОРОКИНА<sup>2</sup>, А.В. РАХТЕЕНКО<sup>3</sup>, К.В. РУДАКОВ<sup>1</sup><sup>1</sup> ФИЦ ИУ РАН, г. Москва<sup>2</sup> Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, г. Москва<sup>3</sup> ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва

# ПРОТИВОВОЗРАСТНАЯ САПЛЕМЕНТАЦИЯ СИСТЕМОЙ ФАМВИТАЛЬ: ВЛИЯНИЕ НА ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ И ЗДОРОВЬЕ

(КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДОСЬЕ,  
ДАННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ)

Приведены данные о 16 компонентах противовозрастной системы обогащения рациона питания микронутриентами в составе комплекса Фамвیتال. Представлены результаты фундаментальных и клинических исследований о роли компонентов комплекса в торможении процессов старения, детально показаны противовозрастные эффекты экстрактов растений, витаминов и микроэлементов, входящих в утренние и вечерние капсулы системы Фамвیتال.

**Ключевые слова:** старение, витамины, микронутриенты, ресвератрол, омега-3 ПНЖК, фамвیتال.

O.A. GROMOVA<sup>1</sup>, M.A. SOROKINA<sup>2</sup>, A.V. RACHTEENKO<sup>2</sup>, K.V. RUDAKOV<sup>1</sup><sup>1</sup> Federal Research Center «Computer Science and Control» of Russian Academy of Sciences, Moscow<sup>2</sup> Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow<sup>3</sup> Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

ANTI-AGING SUPPLEMENTATION WITH FAMVITAL SYSTEM: INFLUENCE ON AGING AND HEALTH (CLINICO-PHARMACOLOGICAL DOSSIER, EVIDENCE-BASED MEDICINE RESULTS)

Data on 16 components of the anti-age system for the diet enriching with the Famvital are presented. Information about fundamental and clinical researches on the anti-aging role of the complex components are presented. The anti-age effects of plant extracts, vitamins and trace elements included in the morning and evening capsules of the Famvital system are analyzed in detail.

**Keywords:** aging, vitamins, micronutrients, resveratrol, omega 3 PUFA, Famvital.

**В** процессе старения женщины отмечается утрата функциональной активности и снижение способности организма адаптироваться к постоянно меняющимся условиям. Возникают видимые возрастные изменения: снижение тургора и тонуса кожи, пигментные пятна, порфириновое старение кожи, потеря эластичности, увлажненности, истончение кожи, выпадение волос, более темный цвет кожи, ломкость ногтей, трещины на пятках, локтях, длительно незаживающие порезы и ссадины, пародонтоз, избыточная масса тела, потеря тонуса и силы мышц и т.д. Схематично процесс старения представлен на рисунке 1 [1].

Процессы старения объясняются несколькими причинами: воздействием физической или химической природы, но одна из ведущих причин – разрушительное действие свободных радикалов (СР). Свободные радикалы оказывают агрессивное воздействие на белки и ферменты клеток, клеточные мембраны [1, 2]. При воздействии СР на клетки может повреждаться структура не только белков, липидов, но и ДНК. Компоненты комплекса Фамвیتال позволяют на клеточном и молекулярном

уровне замедлить эти процессы, снизить интенсивность перекисного окисления и регулировать углеводный, жировой и белковый метаболизм клеток.

Видимые признаки старения отмечаются в первую очередь на коже, которая из-за потери коллагеновых и эластических волокон истончается и становится менее упругой. Также возрастные процессы отражаются на состоянии ногтей (которые становятся более хрупкими и слоистыми) и волос (появляется ломкость, седина вследствие воздействия  $H_2O_2$  в волосах луковиче).

В статье рассматривается роль каждого из 16 компонентов комплекса Фамвیتال в противодействии старению. Микронутриенты разделены на утренний и вечерний прием согласно циркадным биоритмам их усвоения и синергичности действия. Комплекс содержит экстракты трав, витамины и микроэлементы, имеющие фундаментальные и клинические достоверные данные о торможении процессов старения. Мы рассмотрим составы утренних и вечерних капсул, которые работают как мощное антивозрастное средство и источник необходимых для здорового питания микронутриентов.

## КЛЮЧЕВЫЕ КОМПОНЕНТЫ УТРЕННЕЙ КАПСУЛЫ ФАМВИТАЛЬ

**Экстракт зеленого чая.** Известно, что полифенолы зеленого чая, полученные из листьев *Camellia sinensis*, обладают способностью профилактировать старение кожи от воздействия ультрафиолетовых (УФ) лучей. Впервые на моделях животных было показано, что УФ-индуцированный кожный отек и повышенная активность циклооксигеназы значительно уменьшаются при добавлении к рациону животных экстракта зеленого чая. Полифенолы зеленого чая ингибируют индуцированный УФ-излучением канцерогенез на разных моделях у животных, при местном использовании и при применении внутрь [2]. Противовоспалительные и антиканцерогенные свойства зеленого чая обусловлены полифенольными компонентами, в особенности полифенол эпигаллокатехин-3-галлатом (ЭГКГ) [3]. ЭГКГ ингибирует экспрессию металлопротеиназ (ММП), таких как ММП-2, ММП-9 и ММП-12, и является мощным ингибитором лейкоцитарной эластазы, которая играет важную роль в инвазии опухоли и распространении метастазов [4]. Полифенолы действуют синергично с ресвератролом и омега-3-ПНЖК. Фамвитель содержит 200 мг/капс/сут сухого экстракта листьев *Camellia sinensis*.

**Витамин С** (витамер L-аскорбиновая кислота) – один из самых изученных антиоксидантов. Антиоксиданты способны тормозить перекисное окисление и предупреждать развитие воспалительных реакций. Витамин С – водорастворимый витамин, который отвечает за антиоксидантные эффекты в гидрофильной среде (например, цитозоле клетки).

Витамин С работает как кофактор лизилгидроксилазы и пролилгидроксилазы, необходимых для поддержания метаболизма кожи: они участвуют в стабилизации третичной структуры коллагена. Необходимость витамина С для работы этих ферментов была показана еще в 1988 году: в опытах *in vitro* на фибробластах кожи он действовал на них через повышение концентрации проколлагеновых

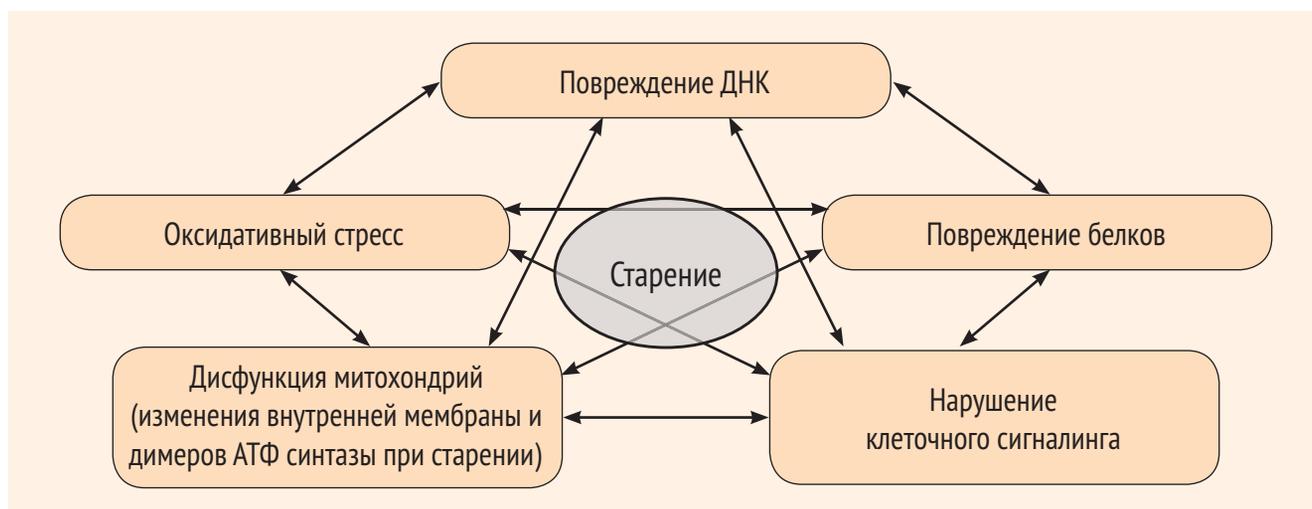
мРНК I и III типа. Также он участвует в регуляции баланса коллагена и эластина в соединительной ткани.

Витамин С играет роль в синтезе холестерина, необходимого для синтеза стероидных гормонов, в том числе женских половых гормонов эстрогенов. Он повышает усвояемость железа и биодоступность селена, которые, в свою очередь, являются необходимыми компонентами большого числа ферментов и обеспечивают антиоксидантные эффекты, влияют на метаболизм кожи и необходимы для сбалансированной работы щитовидной железы.

Главным влиянием витамина С на здоровье и тонус кожи считается нормализация синтеза коллагена: при его дефиците описаны такие нарушения, как развитие расширения фолликулов и кератоза в области рук. При длительном дефиците в области фолликулов развиваются геморрагии, которые напоминают пальпируемую пурпуру аллергического васкулита, скорее всего, они связаны с нарушением структуры соединительной ткани вследствие нарушения синтеза коллагена. Также дефицит витамина С связан с развитием сухости, большим числом морщин, повышенной склонностью к воспалительным реакциям в коже [5]. Эффекты витамина С были хорошо изучены на пациентах с цингой, у которых сильно страдал метаболизм кожи: она становилась хрупкой, была склонна к развитию петехиальной сыпи и геморрагий, легко травмировалась и очень долго заживала. Обменные процессы в коже невозможны без участия витамина С: нарушается метаболизм коллагена, который отвечает за архитектуру кожи, обеспечивая ее тонус и упругость.

С возрастом или в результате фотоповреждения (которое напоминает по механизму старение) количество витамина С в эпидермисе и дерме снижается, но не до конца понятно, что является причиной, а что следствием. Тем не менее в коже, которая подверглась оксидативному стрессу, содержание витамина С также ниже. Антиоксидантный эффект витамина С позволяет снизить интенсивность повреждения после воздействия UV-лучей (рис. 2) [6]. Протективный эффект витамина С был показан

**Рисунок 1.** Многофакторность процесса старения



в нескольких исследованиях: прием добавок этого витамина снижал глубину морщин, повышал содержание коллагена в коже и в целом при длительном применении замедлял развитие старения кожи [5].

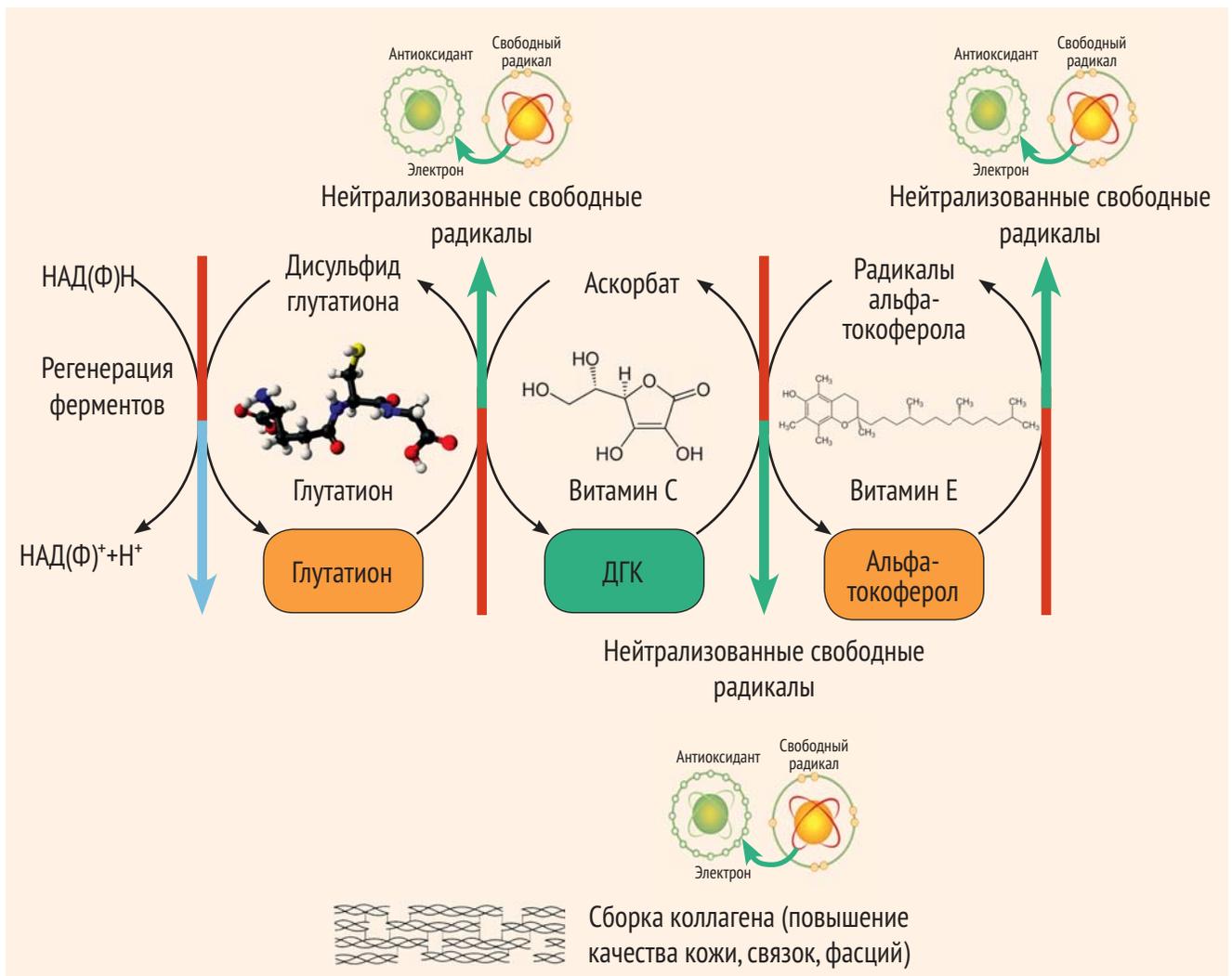
В красную капсулу противозрастной системы Фамвитель входит витамин С в виде наиболее активного L-витамера в количестве 60,1 мг/капс/сут, что соответствует 67% от нормы потребления, принятой в РФ (90 мг/сут) [7].

**Экстракт водоросли *Dunaliella salina*** (источник природных каротиноидов, в частности бета-каротина, альфа-каротина и астаксантина). Бета-каротин – это желто-оранжевый растительный пигмент, который обеспечивает окраску большинства овощей и фруктов. Желтые растения имеют низкое содержание каротиноидов, оранжевые – среднее, а растения с красной окраской – самое высокое. Каротины (астаксантин, альфа- и бета-каротин и др.) являются предшественниками витамина А (провитаминами А): попадая в организм, они способны превращаться в витамин А (ретинол). Наиболее значимым среди них считается бета-каротин (провитамин А). В отличие от

других форм каротина, чья доля превращения в витамин А не превышает 50%, бета-каротин преобразуется в витамин А на 100%. Бета-каротин также является природным иммунорегулятором, который повышает иммунный потенциал организма [8].

Peifeng Hu с соавт. (2006) исследовали влияния бета-каротина на процессы воспаления и на общую смертность у пожилых людей в течение 7 лет наблюдений. В проспективное когортное исследование вошли 672 пациента старше 65 лет, у которых измерялись уровни бета-каротина, интерлейкина-6, холестерина, альбумина в плазме крови, а также многие клинико-демографические параметры. При анализе данных было показано, что снижение уровня бета-каротина в плазме ниже 0,17 ммоль/л независимо и достоверно ассоциировано с повышением уровня С-реактивного белка и интерлейкина-6 в плазме крови. Также достоверно снижалась 7-летняя выживаемость пациентов [9]. На той же когорте пациентов было показано, что среди пожилых людей антиоксиданты, в частности бета-каротин, могут обеспечить защиту и от когнитивного

**Рисунок 2.** Синергичное влияние витамина С, Е, докозагексаеновой кислоты (ДГК) и глутатиона на торможение процессов старения и нейтрализацию свободных радикалов, адаптировано Pullar J. (2017) [5]



снижения у лиц с большей генетической восприимчивостью, о чем свидетельствует наличие 4-й аллели APOE (аполипопротеин E). Ранее было показано, что носительство 4-й аллели APOE достоверно ассоциировано с когнитивным снижением у пожилых и с более высоким риском болезни Альцгеймера. Наличие энцефалопатии и когнитивного снижения оценивалось по шкале SPMSQ (Short Portable Mental Status Questionnaire – краткий портативный опросник психического состояния) [10]. При этом каротиноиды повышают антиоксидантный ресурс организма в целом, и мозга в частности. Каротиноиды присутствуют в красной капсуле противовозрастной системы Фамвیتال в дозе 9,36 мг/капс/сут и осуществляют обогащение рациона питания без увеличения калорийности.

**Масло Borago** – источник неэстерифицированной жирной кислоты из группы омега-6 жирных кислот –  $\gamma$ -линоленовой кислоты, которая является одним из основных эссенциальных микронутриентов, обеспечивающих профилактику старения кожи.  $\gamma$ -Линоленовая кислота улучшает обменные процессы, за счет чего разглаживает уже существующие неглубокие морщинки и предотвращает образование новых; повышает синтез противовоспалительного простагландина E, играющего важную роль в борьбе с преждевременным старением.

**Цинк** необходим для здорового метаболизма кожи, участвует в противовоспалительных реакциях и используется в терапии акне. Согласно данным биоинформатического анализа, около 10% белков человеческого протеома имеют цинк-связывающие домены: цинк входит в состав большого числа ферментов и коферментов, необходим для функционирования клеток, участвуя в процессах роста и дифференцировки [11]. В ЦНС цинк отвечает за передачу сигналов в нейтральных синапсах, входя в состав нейротрансмиттеров. Его дефицит отмечается среди пациентов с болезнью Альцгеймера и Паркинсона [12]. Цинк активно участвует в энергетическом метаболизме клетки. Благодаря участию в обмене жирных кислот способствует катаболизму жирных кислот. Задействован в UQCRC2 и NDUFB8-опосредованном оксидативном фосфорилировании, обеспечивает подвижность клеток и Lоnр1-зависимый энергетический метаболизм [13]. С приемом Фамвиталя рацион питания обогащается 5 мг цинка/капс/сут, что составляет 42% от суточной потребности согласно нормативам РФ [7]. Это повышает обеспеченность цинком организма человека и его микробиоты, синтезирующей многочисленные жизненно необходимые цинксодержащие сигнальные молекулы, белки, метаболиты и факторы иммунной защиты.

**Селен** обладает защитным действием на кожу, стимулирует нормальную работу иммунной системы и участвует в обменных процессах. Участвует в активности преимущественно клеточного иммунитета: при дефиците селена снижается пролиферация Т-лимфоцитов, активность НК-клеток, падает опосредованная лимфоцитами цитотоксичность. В исследовании активности противовирусного иммунитета среди испытуемых, получивших вакцину от гриппа, было выявлено позитивное влияние селена на клеточный иммунитет. В группе, получавшей селен, после вакцинации усиливалась пролиферация Т-клеток, экспрес-

сия IFN- $\gamma$  и секреция IL-8, гранзимов и перфоринов (необходимых компонентов для осуществления цитотоксичности CD8-лимфоцитов) [14]. Селен выполняет функции антиоксиданта, снижая интенсивность перекисного окисления и процессов старения, помогает организму справиться с хроническим стрессом. Благодаря этим качествам, он еще давно зарекомендовал себя с точки зрения профилактики повреждения от ультрафиолетового излучения солнца: исследование 1991 года (Cesarini J.P) показало, что при приеме добавок селена и меди количество поврежденных на солнце клеток снижалось.

Селен также необходим для здорового функционирования щитовидной железы, которая содержит его в большом количестве. Он работает как антиоксидант для тканей железы и участвует в синтезе тиреоидных гормонов, которые регулируют интенсивность обменных процессов и рост клеток. Он встраивается в йодтирониндейодиназы, отвечающие за превращение T4 в T3, поэтому при его дефиците снижается и синтез активных форм тиреоидных гормонов. Этот сигнал стимулирует гипоталамо-гипофизарную ось, которая выбрасывает тиреотропный гормон (ТТГ) и усиливает действие йодтирониндейодиназы, параллельно стимулируя продукцию перекиси водорода. Так как менее активная пероксидаза глутатиона не справляется с нейтрализацией перекиси, она накапливается в тканях железы и приводит к ее повреждению и развитию фиброза [15]. Отмечена связь дефицита селена и развития аутоиммунных заболеваний. Согласно обзору литературы, при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы прием селена оказывает позитивное влияние: снижает количество антипероксидазных антител, приводит к улучшению показателей однородности паренхимы поджелудочной железы на УЗИ, повышает качество жизни пациентов [15]. В состав Фамвиталя входит 19,8 мкг/капс элементного селена (36% от суточной физиологической потребности для женщин согласно нормативам, принятым в РФ, – 55 мкг/сут) [7]. Это позволяет проводить длительную физиологическую дотацию селеном без какой-либо угрозы превысить допустимые дозировки.

**Хром** включен в комплекс Фамвیتال в виде органической соли – пиколинат хрома, которая характеризуется отсутствием токсичности и высокой биоусвояемостью [16]. Пиколинат хрома регулирует углеводный обмен посредством повышения чувствительности клеток к глюкозе, снижает тягу к сладкому. В утренней красной капсуле противовозрастной системы Фамвیتال содержится 12,5 мг органической соли пиколината хрома, что соответствует 2000 мкг элементного хрома (4 мг пиколината хрома содержат 500 мкг  $\text{Cr}^{3+}$ ). Физиологическая потребность в элементном хrome для взрослого человека (50–250 мкг/сутки) [7]. Потребность в хrome возрастает при преддиабете и при диабете в 3–5 раз. Усвоение пиколината хрома в кишечнике составляет 40–60%, невсосавшаяся в кишечнике часть пиколината хрома поглощается микробиотой кишечника практически полностью; при повышенном снабжении микробиоты биологической формой трехвалентного хрома отмечено репрограммирование штаммов микробиоты на процессы восстановления обмена глюкозы и

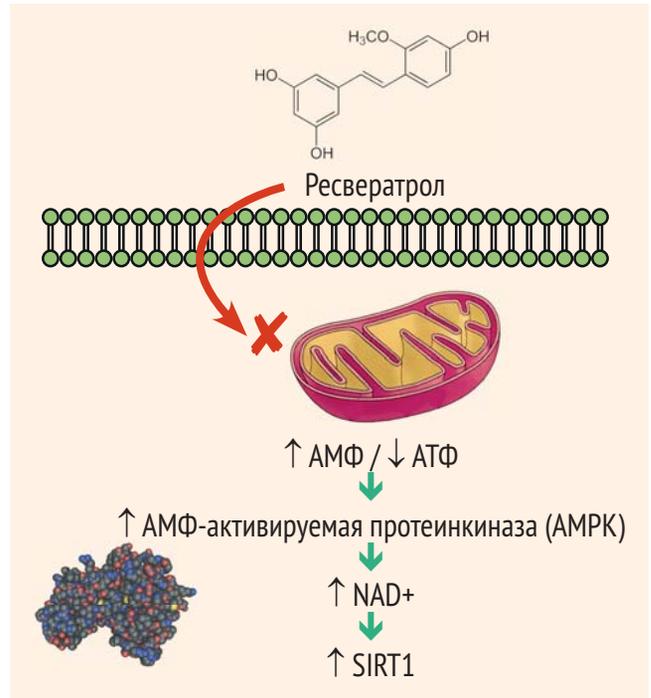
жиров. Таким образом, система Фамвیتال при утреннем приеме обеспечивает пациента в основном факторами защиты от оксидативного стресса и воспаления (гамма-линоленовая ПНЖК, катехины, витамин С, селен, цинк, хром и каротиноиды).

### КЛЮЧЕВЫЕ КОМПОНЕНТЫ ВЕЧЕРНЕЙ КАПСУЛЫ ФАМВИТАЛЯ

Комплекс Фамвیتال содержит экстракт виноградных косточек, который, по данным ряда исследований, является источником ресвератрола и антоцианов. **Ресвератрол** – это флавоноид, выделяемый некоторыми растениями в ответ на инфекционные заболевания, повреждения и УФ-излучение. Больше всего ресвератрола содержит виноград, а также орехи и какао. Молекула ресвератрола впервые была открыта в 1939 г. японским ученым Michio Takaoka. Однако первые сообщения о влиянии на продолжительность жизни организмов появились значительно позже. В 2003 г. группа исследователей во главе с Howitz К.Т. в журнале «Nature» опубликовала статью, по данным которой ресвератрол достоверно увеличивал срок жизни дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Последующие исследования *Caenorhabditis elegans* и *Drosophila melanogaster* показали, что чрезмерная экспрессия гена деацетилазы гистонов SIR2 (Silent Information Regulator 2) также может способствовать долголетию у этих видов [17]. В ходе дальнейших работ было обнаружено, что данный эффект ресвератрола базируется на активации экспрессии SIR2 [18]. Позже было выяснено, что ресвератрол не является прямым активатором экспрессии, а действует опосредованно (рис. 3) [19]. Большинство данных в настоящее время указывают на то, что метаболические действия ресвератрола и его метаболитов связаны с его способностью мягко действовать на биогенез митохондрий, подавляя синтез АТФ. Энергетический стресс, вызванный ресвератролом, активирует AMPK, впоследствии стимулируя SIRT1, усиливая уровни NAD. Затем SIRT1 активирует ключевые нисходящие мишени посредством деацетилирования, что в конечном итоге приводит к адаптивному потенцированию митохондриального биогенеза и окислению липидов. В 2014 г. ученые из Южной Кореи показали положительное влияние ресвератрола на теломеразную активность стволовых клеток собаки [20].

Продуктами экспрессии генов семейства SIR являются белки сиртуины. Сиртуины представляют собой NAD<sup>+</sup>-зависимые деацетилазы, которые модулируют широкий спектр биологических процессов, охватывающих репарацию ДНК и реакцию окислительного стресса на энергетический метаболизм [21]. Связь между сиртуинами и старением описана более пятнадцати лет назад на основе исследования в модельных организмах. У млекопитающих существует 7 сиртуинов (SIRT1-SIRT7), которые имеют разные биологические функции и субклеточные локализации [22]. Большинство сиртуинов проявляют свою биологическую функцию путем де- и ацетилирования белков (гистоны, p53, FOXO и др.) [23]. Поскольку сиртуины требуют NAD<sup>+</sup> для их каталитической активности, она повышается в ситуациях дефицита питательных веществ, таких

**Рисунок 3.** Влияние ресвератрола на экспрессию генов, ответственных за митохондриальный биогенез и окисление липидов, посредством косвенной активации AMPK и SIRT1 [19]



как голодание [24]. Позднее исследователи из США сообщили, что ресвератрол способен противодействовать пагубному воздействию диеты с высоким содержанием жиров в организме мышей. В группе мышей, получавших рацион с высоким содержанием жиров, риск смерти был на 31% выше, чем у мышей получавших ту же самую диету, но с добавлением ресвератрола [25]. В 2013 г. группа ученых из Южной Кореи показала, что на клеточном уровне ресвератрол способен снижать уровень NO-индуцируемого апоптоза в хондроцитах. Это, в свою очередь, может профилактировать возраст-ассоциированную дегенерацию хрящевой ткани [26].

Добавление ресвератрола к старым гепатоцитам увеличивает содержание сфингомиелина и фосфатидилсерина, восстанавливая физиологический состав фосфолипидов в плазмалемме. Сфинголипиды, в свою очередь, способствуют снижению жировой инфильтрации печени и фиброгенеза [27]. Ученые из гериатрического центра Оклахомы, США в 2013 г. показали, что ресвератрол продлевает нормальное функционирование мозга при старении. С возрастом начинает страдать ацетилхолиновая регуляция кровотока головного мозга. Добавление ресвератрола к пище старых мышей восстанавливает ацетилхолин-зависимую регуляцию и нормальное взаимодействие нейронов с капиллярами головного мозга. Физиология данного эффекта связана со снижением количества маркеров окислительного стресса [28]. Антиоксидантный потенциал ресвератрола во много раз превосходит витамины Е и С [29]. Известные в настоящее время биологические эффекты ресвератрола обобщены на рисунке 4.

Также в экстракте виноградных косточек содержится большое количество **антоцианов**. Антоцианы (антоцианины) – это растительные флавоноиды, обуславливающие красную, фиолетовую и синюю окраску плодов и листьев. Антоцианы обладают противовоспалительными свойствами и снижают оксидативный стресс. Показано, что показатели здоровья и перекисного окисления липидов (ПОЛ) у животных на диете с избыточным количеством жиров и углеводов и при таком же питании, но с дотацией антоцианинов достоверно снижает избыточное перекисное окисление липидов в кишечнике [30]. Диетологи рекомендуют принимать экстракт виноградных косточек для повышения антиоксидантного потенциала рациона питания в дозе 150–300 мг/сут. Следует отметить, что Фамвитель содержит 150 мг этого экстракта в 1 капсуле.

Комплекс также содержит **глюкозамин сульфат (ГС)** и **хондроэтин сульфат (ХС)**, выделенные из хрящевой ткани рыб (100 мг). Известно, что ГС и ХС – это важнейшие компоненты построения эластиновых и коллагеновых волокон, осуществляющих поддержку кожи, связок, мышечных фасций и суставных сумок [31]. Согласно данным метаанализа длительный прием ГС и ХС у пациентов с артритом позволяет увеличить продолжительность жизни и снизить смертность от всех причин [32].

Важным противозрастным компонентом является **фосфатидилхолин (ФХ)** из лецитина, который включен в вечернюю капсулу Фамвитала. ФХ помогает поддерживать целостность мембран клеток организма. В процессе метаболизма ФХ высвобождает молекулу холина, которая может использоваться головным мозгом для выработки ацетилхолина. Таким образом, добавление в рацион

питания ФХ может улучшить функцию мозга, усиливая синтез ацетилхолина. Основная роль ФХ для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний заключается в предотвращении гиперхолестеринемии [33].

## ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В

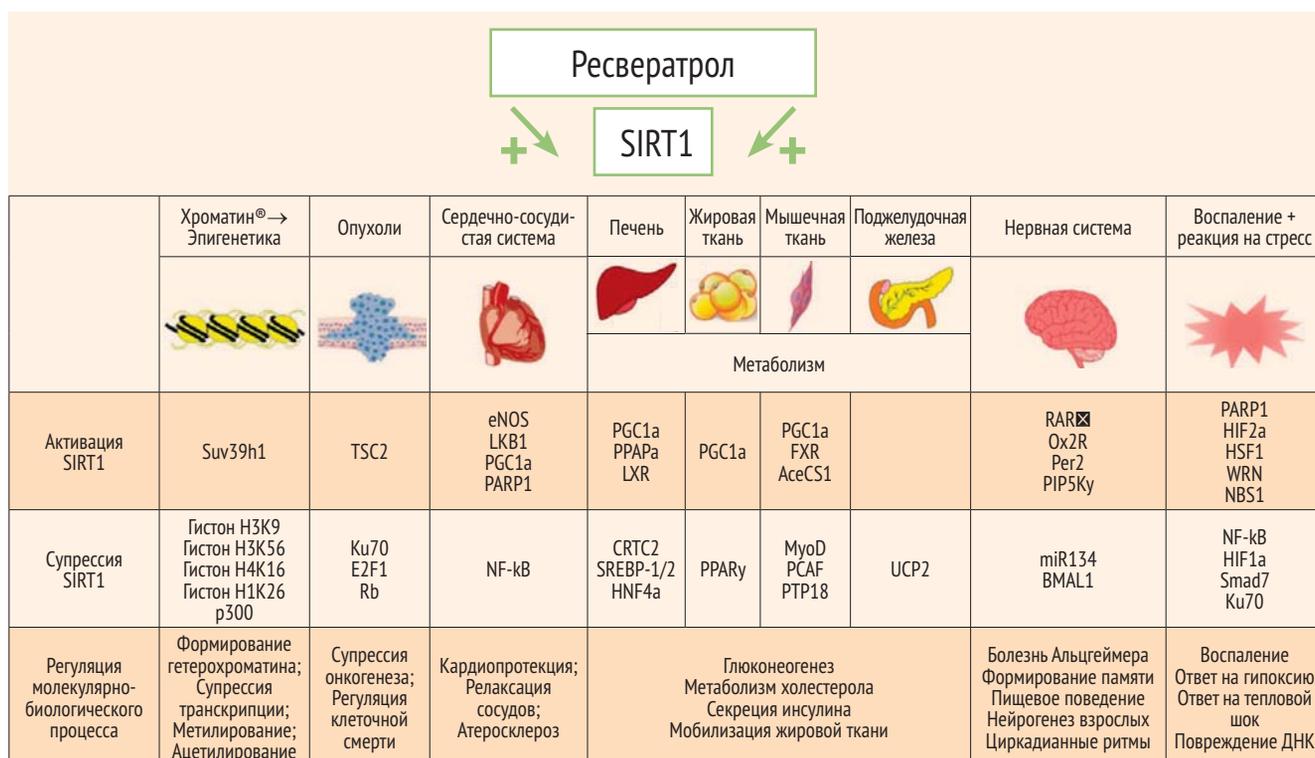
Витамины этой группы активно участвуют в большом числе анаболических и катаболических реакций. Их эффекты тесно взаимосвязаны между собой: во многих процессах они работают как синергисты. Витамины группы В играют важную роль в функционировании клеток: участвуют в синтезе и восстановлении РНК и ДНК, метилировании генома, способствуют синтезу нейротрансмиттеров и сигнальных молекул. Они являются кофакторами сотен ферментов и обеспечивают энергетический обмен – превращение белков, жиров и углеводов пищи в энергию.

Витамины группы В способствуют полноценной работе мозга: улучшают концентрацию, участвуют в формировании долгосрочной памяти, защищают нервные клетки от повреждений и снижают общую утомляемость [34].

В вечернюю серебристую капсулу противозрастной системы Фамвитель входит 1,7 мг В2, 150 мкг D-биотин, 5 мг витамина В5, 2 мг пиридоксина гидрохлорида, что соответствует физиологической норме потребления этих витаминов, принятой в РФ [7].

**Витамин В2** (рибофлавин) необходим для поддержания активности более 180 ферментов энергетического метаболизма в процессе переработки белков, жиров и углеводов. Витамин В2 входит в состав ферментов в виде кофакторов флавинадениндуклеотида (ФАД) и

**Рисунок 4.** Основные биологические эффекты ресвератрола



флавиномононуклеотида (ФМН). Витамин В2 необходим для здоровья кожи и хорошего зрения (его прием может предотвратить развитие катаракты и дегенерацию сетчатки).

При гиповитаминозе витамина В2 наблюдается шелушение кожи, замедление ранозаживления, конъюнктивит. В эксперименте (Massie H.R. и соавт., 1993) на мушках-дрозофилах в условиях светового стресса рибофлавин увеличивал продолжительность жизни на 25%. Дефицит рибофлавина у крыс приводил к ускоренному старению эритроцитов. Сниженное содержание рибофлавина в эритроцитах соответствовало снижению числа молодых эритроцитов. Эритроциты на фоне гиповитаминоза В2 в условиях окислительного стресса в большей степени склонны к разрушению.

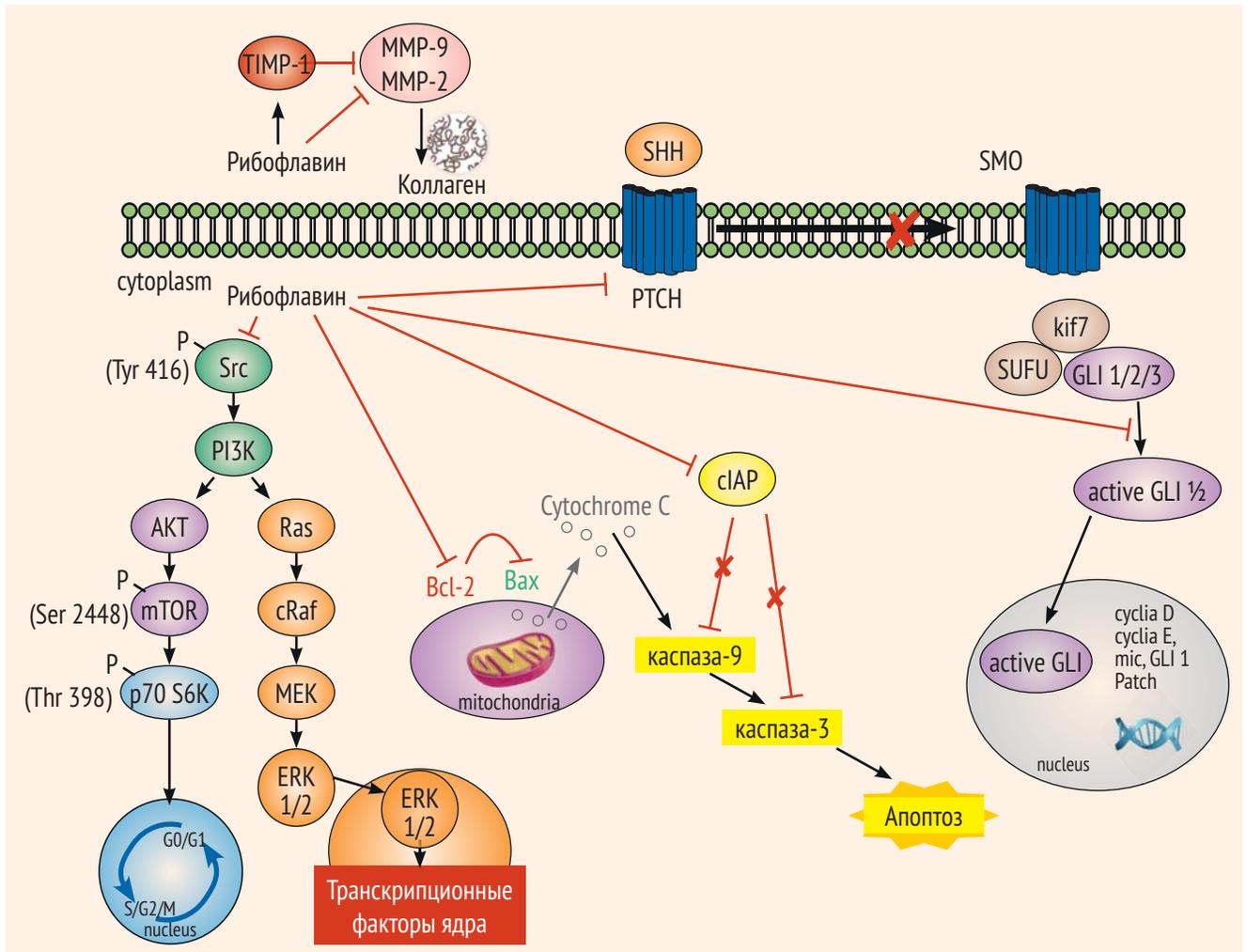
Рибофлавин и один из его метаболитов (люмихром) способствуют ингибированию Src-киназы и, как следствие, снижению активности белка mTOR. В настоящее время ряд исследователей рассматривают ингибитор этого белка как перспективный геропротектор (вещество, увеличивающее продолжительность жизни животных, человека) (рис. 5) [35].

В вечернюю капсулу комплекса Фамвитель входит 1,7 мг рибофлавина, что соответствует 94% от нормы потребления, принятой в РФ (1,8 мг/сут) [7].

**Витамин В5** (пантотеновая кислота) участвует в большом числе реакций внутри организма: обеспечивает активность ферментов, способствует синтезу жизненно важных кислот. Витамин В5 необходим для синтеза коэнзима-КоА, задействованного в синтезе жирных кислот и их деградации, обеспечивает синтез стероидных гормонов. Он участвует в процессах анаболизма и катаболизма, являясь переносчиком ацильной и ацетильной группы в химических реакциях.

Витамин В5 важен для здоровья кожи, и особенно при воспалительных патологиях: недавнее исследование пациентов с акне показало позитивное влияние приема пантотеновой кислоты на скорость излечения. После курса лечения число акне с активным воспалительным процессом значительно снижалось [36]. Одним из механизмов влияния пантотеновой кислоты на кожу является стимулирование пролиферации и дифференциации кератиноцитов: дефицит витамина В5 в клетках клеточной культуры приводил к подавлению пролиферации, а

**Рисунок 5.** Влияние рибофлавина и продуктов его фотолиза (прежде всего люмихром) на блокаду Src-киназы и белка mTOR



также снижал синтез ростового фактора кератиноцитов и проколлагена 4а-2 в фибробластах [37].

Пантотеновая кислота, как и другие витамины группы В, необходима для здорового функционирования нервной ткани: противодействует оксидативному стрессу и участвует в синтезе веществ, необходимых для функционирования и построения компонентов нервных клеток: холестерина, аминокислот, фосфолипидов и жирных кислот. Также пантотеновая кислота вовлечена в синтез нейротрансмиттеров [38]. В связи с влияниями на функционирование нервной системы пантотеновая кислота применяется при головной боли и нарушении сна, депрессии, при различных заболеваниях периферических нервов. В комплекс Фамвیتال входит витамин В5 6 мг/сут, что полностью покрывает физиологические потребности в пантотеновой кислоте и составляет 120% от суточной нормы, принятой в РФ (5 мг/сут) [7].

**Витамин В6 (пиридоксин)** работает кофактором более ста ферментов, задействованных в метаболизме белков, участвует в энергетическом обмене и необходим для нормального функционирования нервной системы: он обеспечивает рост и развитие клеток нервной ткани и участвует в синтезе нейротрансмиттеров головного мозга. Он поддерживает нормальное содержание гомоцистеина и аминокислот, которые необходимы для адекватного функционирования центральной нервной системы. Он также повышает уровень серотонина в мозге, который отвечает за ощущение радости. Высокий уровень серотонина необходим для формирования долгосрочной памяти (его дефицит мешает превращаться кратковременным воспоминаниям в долговременные) [39].

Проведенное исследование на мышах показало, что пиридоксин усиливает нейрогенез и стимулирует память, улучшая распознавание объектов. Влияние на нейрогенез опосредовано блокированием работы белка CRIP1a CB1 каннабиодидного рецептора, в результате которого нейрогенез усиливался. Улучшение распознавания образов обусловлено увеличением концентрации серотонина и тирозингидроксилазы (фермент, ответственный за метаболизм катехоламинов): в группе, получавшей пиридоксин, возрастала концентрация серотонина в области гиппокампа, и позже они лучше выполняли тест на распознавание. Эти данные свидетельствуют в пользу позитивного влияния витамина В6 на функции гиппокампа через увеличение концентрации серотонина и тирозингидроксилазы [40].

Влияние на здоровье нервной системы объясняется его кофакторным участием в синтезе нейромедиаторов – допамина, серотонина, ГАМК, норадреналина – и гормона, отвечающего за регуляцию цикла «сон – бодрствование», мелатонина. Даже маловыраженный дефицит витамина В6 отражается в нарушении этих процессов: снижается интенсивность синтеза ГАМК и серотонина, что приводит к развитию нарушений сна, расстройству поведения, развитию депрессии, а также изменению функционирования сердечно-сосудистой системы и гипоталамо-гипофизарной оси. Дефицит витамина В6 связан с развитием деменции и когнитивных нарушений [41].

Витамин В6 участвует в формировании здоровья кожи: дефицит пиридоксина связан с нарушением био-

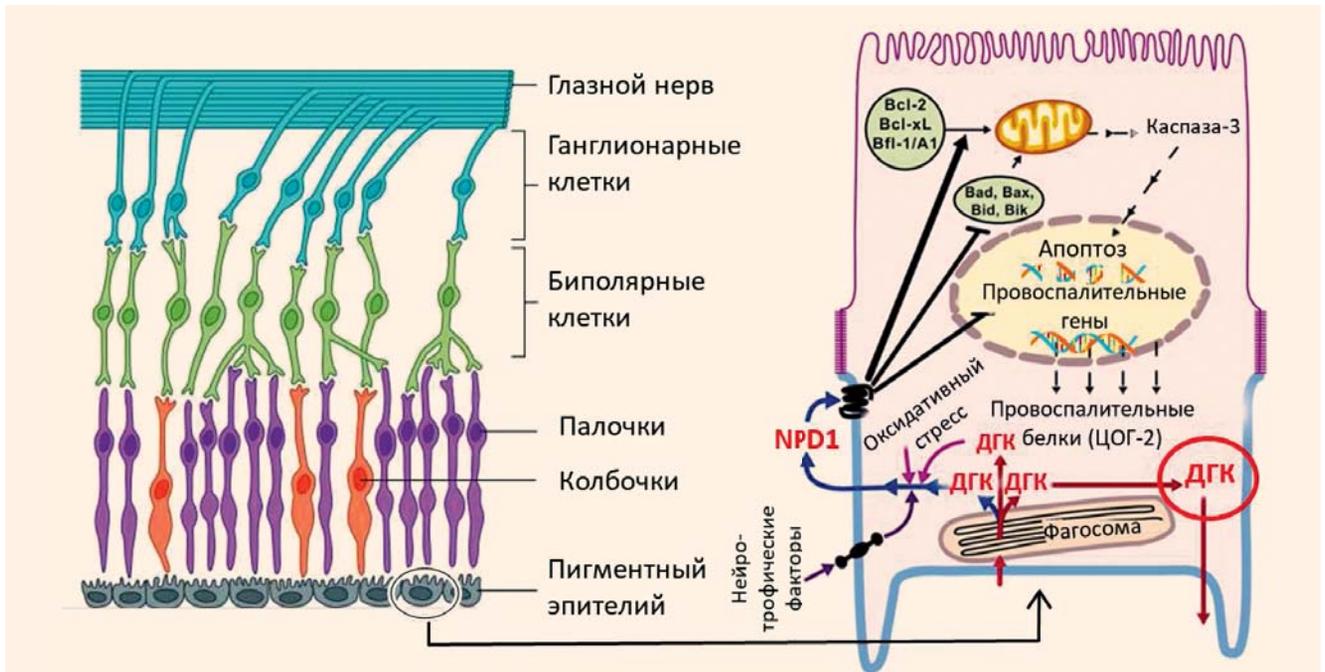
синтеза коллагена и развитием дерматитов [42]. Дефицит витамина В6 также связан с системным воспалением и нарушенным обменом гомоцистеина, которые являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Пиридоксин обладает антиоксидантным воздействием благодаря наличию гидроксильной группы в третьей позиции пиридиновой структуры, которая выполняет как антиоксидантную (тормозит активность реактивных форм кислорода), так и противовоспалительную функцию. Пиридоксин также снижает риск развития сахарного диабета и препятствует гликозилированию [43]. В комплекс Фамвیتال входит 2 мг/сут пиридоксина гидрохлорида, что полностью покрывает физиологические потребности в пиридоксине (2 мг/сут) [7].

**Биотин (витамин В7)** является коэнзимом карбоксилаз, необходим для обеспечения внутриклеточного и энергетического обмена (участвует в метаболизме белков, жирных кислот и глюконеогенезе). Биотин – один из самых важных компонентов, обеспечивающих здоровье кожи: отвечает за обменные процессы кожных покровов. При дефиците биотина развивается дерматит: сыпь на коже или ее шелушение, нарушение работы сальных желез. Дефицит биотина приводит к выпадению волос и изменению структуры ногтей – они становятся ломкими. Данные о влиянии добавок биотина на здоровье ногтей пока достаточно малы, но обнадеживают: в небольших группах с повышенной ломкостью ногтей прием биотина привел к укреплению ногтевой пластины. Вероятно, насыщенность биотином связана с продолжительностью жизни: в работе на мушках-дрозофилах было показано, что в группе тяжелого дефицита продолжительность жизни снижалась на 30% по сравнению с контрольной, но механизмы такого влияния требуют дальнейшего изучения.

Биотин участвует в метаболизме и гомеостазе глюкозы, включая регуляцию захвата глюкозы печенью, глюконеогенез и липогенез, транскрипции рецепторов к инсулину и функции бета-клеток поджелудочной железы. Поэтому при дефиците биотина повышается риск развития сахарного диабета [44]. Участие биотина в метаболизме глюкозы также опосредованно влияет на активность мозга, чувствительного к концентрации глюкозы крови.

Биотин важен в работе нервной системы: недавнее плацебо-контролируемое исследование, проведенное на 154 пациентах с рассеянным склерозом (РС), показало, что добавки витамина В6 в высоких дозировках (по 100 мг 3 раза в день) оказывали стабилизирующий эффект на прогрессию РС. Предполагается, что этот эффект связан с работой биотина как кофактора в головном мозге: он способствует синтезу жирных кислот миелина и участвует в энергетическом метаболизме митохондрий. Также есть данные о прямой стимуляции растворимой гуанилатциклазы – единственном известном внутриклеточном рецепторе NO. Воздействие высоких доз биотина может приводить к стимуляции cGMP подобно NO и нейропротекции: развитию противовоспалительного действия на микрососуды головного мозга [45]. При старении кожи, и особенно ее придатков (волосы, ногти), и при формировании глюкозотолерантности потребность в биотине

**Рисунок 6.** Противовозрастные эффекты докозагексаеновой кислоты на сетчатку глаза



повышается. В комплекс Фамвитель входит 150 мкг/сут витамина В7, что составляет 300% от суточной нормы по РФ (50 мкг/сут) [7].

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) являются критическими питательными липидами, которые должны присутствовать в рационе для поддержания гомеостаза. Наиболее важными омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами являются альфа-линоленовая кислота (АЛК), эйкозапентаеновая кислота (ЭПК), и особенно докозагексаеновая кислота (ДГК). ДГК является ключевым представителем ПНЖК в нервной системе (сконцентрирована в фоторецепторах и синаптических мембранах). Мозг, подвергающийся ишемии-реперфузии, генерирует ДГК-зависимые сигнальные пути, которые приводят к формированию новых вторичных мессенджеров. Наиболее изученный на данный момент сигнальный путь, который отвечает за синтез нейротрофактина D1 (NPD1). NPD1 – производное ДГК – это мощный ингибитор миграции гранулоцитов в очаг ишемии. На модели окклюзии средней мозговой артерии NPD1 проявлял противовоспалительные и нейротрофические свойства, уменьшение зоны инсульта и пенумбры, снижал постреперфузионные повреждения нейронов. Также NPD1 ингибировал опосредуемую цитокинами активацию провоспалительных генов в культуре нервных клеток. Накопление внеклеточного β-амилоида, полученного в результате протеолиза его прекурсора – βAPP (β-amyloid precursor protein), в лимбической системе головного мозга является причиной формирования сенильных бляшек при болезни Альцгеймера [46]. Длительная дотация умеренных доз омега-3-ПНЖК людям среднего и пожилого возраста не только повышает качество и длительность жизни, снижает риск ишемических событий, инсуль-

та, деменции, патологии зрения, но и улучшает беглость речи и запоминание слов у пожилых людей [47].

Особую роль омега-3-ПНЖК играют в противодействии старению органов зрения. Дело в том, что обновление фоторецепторных клеток (палочек и колбочек) опосредуется фагоцитозом отработанных дисков фоторецепторов. В модели *in vitro* в пигментном эпителии сетчатки (ПЭС) дотация омега-3-ПНЖК улучшала процесс фагоцитоза отработанных дисков и заметно ослабляла апоптоз клеток сетчатки, вызванный окислительным стрессом под действием УФ. Производное ДГК – NPD1 – является эндогенным медиатором выживания ПЭС. NPD1 профилактирует возраст-ассоциированную дегенерацию сетчатки за счет модулирования экспрессии белков семейства Bcl-2, увеличивая экспрессию защитных белков Bcl-2 (Bcl-2, Bcl-xL и Bfl-1/A1) и ослабляя экспрессию белков, которые, наоборот, препятствуют выживанию клеток ПЭС (Bax, Bad, Bid и Bik) [48]. Кроме того, NPD1 является антиангиогенным агентом и в экспериментах на животных ингибирует хориоидальную неоваскуляризацию, которая ассоциирована с возрастными изменениями [49]. ДГК поступает в пигментный эпителий сетчатки через фагосомы. Дериват ДГК – NPD1 синтезируется и перемещается на наружную мембрану эпителия, выступая в роли предполагаемого рецептора нейротрофических факторов. Посредством внутриклеточных сигналов ингибируется экспрессия провоспалительных генов. Также NPD1 уменьшает апоптоз клеток через систему Bcl-2 белков, в результате чего снижается активность каспазы-3 и, следовательно, апоптоза (рис. 6).

Следует подчеркнуть, что в комплекс Фамвитель входит высококачественная омега-3-ПНЖК, изготовленная по запатентованной технологии в лаборатории компании POLARIS (Франция). POLARIS – один из мировых лидеров

по производству пищевых липидов, член Глобальной организации по омега-3-ПНЖК (GOED). Технология производства POLARIS использует высококачественную природную рыбу-молочняк (макрель, анчоусы, сардины, сельдь), отлов которой производится по лицензированным квотам в экологически чистых холодных водах Атлантического, Тихого и Индийского океанов. В производстве не используется рыба, выращенная в искусственных водоемах и на искусственных кормах. На начальном этапе производства из рыб отжимается масло, после чего полученное сырье подвергается многоуровневой очистке и концентрации эйкозапентаеновой, линоленовой, докозагексаеновой кислот, а также удалению запаха рыбы путем нейтрализации, фильтрации и молекулярной дистилляции. Незащищенные от окисления омега-3-ПНЖК быстро окисляются с образованием токсичных производных. Поэтому на заключительном этапе концентрат омега-3-ПНЖК обогащается ферментами и антиоксидантами для стабилизации структуры и воспроизводимости эффектов омега-3-ПНЖК в течение всего срока годности по запатентованным технологиям QualitySilver. В результате получаются безопасные и высококонцентрированные омега-3-ПНЖК.

**Железо** входит в состав гемоглобина – основного транспортного белка кислорода. Железо поддерживает не только функцию дыхания тканей (гемоглобин) и противодействует гипоксии, но и обслуживает ферментные системы и белки, отвечающие за силу мышц. К симптомам, вызванным собственно дефицитом железа, относятся сухость, шелушение, образование трещин, бледность кожи; тусклые, ломкие волосы; истончение, ломкость, поперечная исчерченность ногтей; «синева» склеры; глоссит с атрофией сосочков, трещины в углах рта; иммунодефицитные состояния, снижение Т-клеточного иммунитета; диспепсия. Пониженный уровень гемоглобина в крови – один из основных лабораторных признаков анемии. Когда уровни кислорода недостаточны, HIF-белки непосредственно активируют транскрипцию гена эритропоэтина. Уровень эритропоэтина крови является чувствительным показателем гипоксии и используется в качестве одного из наиболее важных критериев для оценки эффективности лечения у пациентов с железodefицитной анемией (ЖДА). Анемия часто наблюдается у пациенток, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями (ожирение, атеросклероз, пиелонефрит и др.). Гомеостаз железа включает десятки различных белков, каждый из которых имеет уникальную функцию, без выполнения которой происходят тяжелые нарушения гомеостаза железа. Нами найдено, что в геноме представлены, по крайней мере, 27 генов, кодирующих белки, отвечающие за транспорт и гомеостаз железа – сидерофлексины (гены SFXN1, SFXN2, SFXN4, SFXN5), перенос ионов (гены SLC11A1, SLC11A2, SLC40A1), ферритиноподобные белки (гены FTH1, FTL, FTHL17, FTMT), фратаксин (FXN), церулоплазмин (СР) и др. Наиболее известны из всех белков трансферрин (ТФ) и ферритин (ФТ) – основные транспортные белки железа.



## ФРАНЦУЗСКИЕ СЕКРЕТЫ ANTI-AGE



**У**НИКАЛЬНЫЙ ЗАПАТЕНТОВАННЫЙ ANTI-AGE КОМПЛЕКС ANTIОКСИДАНТОВ, МИКРОЭЛЕМЕНТОВ И ВИТАМИНОВ В «УМНЫХ» КАПСУЛАХ



ООО «Безен Хелскеа РУС». Россия, 123557, Москва, ул. Сергея Макеева, д. 13.  
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68.  
[www.безен.рф](http://www.безен.рф) / [www.фамвитель.рф](http://www.фамвитель.рф)

На правах рекламы

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

ЖДА устанавливается при концентрации гемоглобина менее 120 г/л у женщин (у беременных – менее 110 г/л), менее 130 г/л у мужчин. Однако снижение уровней гемоглобина является достаточно «поздним» признаком ЖДА, свидетельствующим об упущении возможности адекватной профилактики. Более чувствительными лабораторными признаками ЖДА являются гипохромия эритроцитов (цветовой показатель менее 0,8, среднее содержание гемоглобина в эритроците менее 28 пг) и микроцитоз эритроцитов (средний диаметр эритроцита менее 7 мкм, средний объем эритроцита менее 80 фл), анизоцитоз эритроцитов. Значения коэффициента насыщения трансферрина железом у пациентов с ЖДА составляют, как правило, 15–20% (норма 35–50%). Профилактику дефицита железа следует проводить специальными препаратами органического и низкотоксичного железа. Препараты на основе органического соединения железа – fumarата железа гораздо менее токсичны, чем сульфат железа, и к тому же характеризуются повышенной биодоступностью железа. К сожалению, в большинстве препаратов железа и пищевых добавок по-прежнему используется неорганический сульфат железа, который стимулирует развитие гемосидероза, напротив, повышающего риск старения, вызывающего перегрузку железом (гемосидероз) печени, повреждение сосудов и других тканей [50].

В Фамвитель входит 10 мг/капс/сут fumarата железа, что соответствует 56% от нормы потребления железа, принятой в РФ для женщин (18 мг/сут) [7].

**Медь** – участвует в метаболизме железа, необходима для работы ферментов с окислительно-восстановительной активностью, участвует в доставке кислорода тканям. Принимает участие в синтезе эластина и коллагена, необходимых для построения эластических волокон соединительной ткани кожи и функционирования костной ткани. Действует в синергизме с витамином С и цинком. Кремы с медью приводят к повышению эластичности и увлажненности кожи согласно исследованию, представленному на American Academy of Dermatology Annual Meeting в 2002 г. Исследование University of Pennsylvania сравнило действие кремов с медью и плацебо, выявив значительное влияние на снижение уровня морщин, сухости и фотоповреждений, а также увеличение эластичности. В Фамвитель входит 1,3 мг/капс/сут меди в форме сульфата меди, что соответствует 130% от нормы потребления, принятой в РФ (1,0 мг/сут) [7].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМПЛЕКСА ФАМВИТАЛЬ

Вышеперечисленные растительные и животные комплексы антиоксидантов, витамины и микроэлементы входят в состав антивозрастной системы Фамвитель. Его компоненты способствуют защите клеток от окислительного стресса, снижают внутриклеточное воспаление и дефицит кислорода в клетках, повышают способность клеток к регенерации. Все компоненты системы действу-

ют синергично и оказывают поддержку в работе иммунной, нервной, соединительнотканной системе (кожа, волосы, ногти, фасции и связки). Сумма воздействий компонентов Фамвитель на организм обеспечивает комплексное синергичное торможение процессов старения клеток. Для подтверждения предполагаемых влияний на здоровье кожи, ногтей, волос и уровень метаболизма в виде влияния на массу тела было проведено несколько клинических исследований [51].

### Влияние на состояние волос

В первой группе женщин оценивалось влияние Фамвиталя на состояние волос: оценивалась интенсивность их выпадения. 30 участниц в возрасте 38–67 лет опрашивали с помощью специального опросника в нулевой, 28-й и 56-й дни исследования, чтобы отследить возможные изменения состояния волос. За 28 дней до начала исследования женщины не принимали никаких добавок и расчесывали волосы для оценки исходного объема выпадения волос. С 28-го по 56-й день исследования (спустя месяц он начала приема комплекса) участницы расчесывали волосы для определения интенсивности выпадения волос в нормальных условиях применения продукта.

Результаты оценки массы выпавших в разные периоды исследования волос показали, что масса волос, выпадавших при ежедневном расчесывании в рамках последней фазы исследования, была статистически значимо меньше, чем масса волос, выпавших в течение первой фазы. Было отмечено существенное уменьшение объема выпадения волос – в среднем на 50% массы волос.

### Влияние на состояние ногтей

Второе исследование было посвящено действию Фамвиталя на состояние ногтей.

В исследовании приняли участие 52 женщины в возрасте от 35 до 67 лет. Участницы заполняли таблицу о состоянии ногтей, жалобы – ногти слоятся или ломкие, ногти хрупкие или легко ломаются. Через 56 дней после приема Фамвиталя был проведен повторный опрос, который выявил положительное влияние: 2/3 участниц отметили улучшение состояния ногтей, которые стали более плотными или менее ломкими, в то время меньшая часть женщин никакого эффекта не отметили.

### Влияние на состояние морщин

Еще одно клиническое исследование было посвящено влиянию Фамвиталя на характеристики морщин у женщин: их глубину (мкм), объем (мм<sup>3</sup>) и сложность. Под сложностью понималось отношение площади развернутой поверхности кожи к горизонтальной проекции этой поверхности. Этот параметр позволял оценивать визуальное влияние морщин.

В исследовании приняли участие 16 женщин в возрасте 47–67 лет: вначале у каждой участницы с видимыми морщинами по типу «гусиных лапок» был взят силиконовый слепок морщин. Анализ слепков проводили с помо-

щью лазерного профилометра: с его помощью определяли отклонения в текстуре кожи. Повторное измерение проводили на 56-й день приема Фамвиталя.

Согласно результатам, уменьшение глубины морщин достигло 27,2%, снижение среднего объема морщин – на 22,8%, уменьшение сложности морщин – на 25,4%.

### Влияние на изменение веса

Исследование, посвященное влиянию Фамвиталя на индекс массы тела, включало добровольцев, которые прошли измерения параметров до начала приема и после месячного курса. В нем приняли участие 22 женщины в возрасте от 38 до 63 лет. Были проведены измерения массы тела, окружности бедер и живота, объема одного сегмента бедра. Замеры проводились на нулевой, 28-й и 56-й дни исследования, были получены следующие выводы:

1. Отмечено статистически значимое уменьшение средней окружности бедер через 28 дней ( $p < 0,0001$ ), 56 дней ( $p = 0,0001$ ) и в период с 28-го по 56-й день применения продукта ( $p < 0,0001$ ).
2. Отмечено статистически значимое уменьшение среднего объема бедер через 28 дней ( $p < 0,0001$ ), 56 дней ( $p < 0,0001$ ) и в период с 28-го по 56-й день применения продукта ( $p = 0,0001$ ).
3. Отмечено статистически значимое уменьшение окружности живота через 28 дней ( $p = 0,003$ ), 56 дней ( $p < 0,0001$ ) и в период с 28-го по 56-й день применения продукта ( $p = 0,001$ ).
4. Отмечено статистически значимое уменьшение массы тела участниц через 28 дней ( $p = 0,003$ ), 56 дней ( $p < 0,0001$ ) и в период с 28-го по 56-й день применения продукта ( $p = 0,002$ ).
5. Отмечено статистически значимое уменьшение жировой массы тела через 28 дней ( $p = 0,015$ ), 56 дней и в период с 28-го по 56-й день применения продукта ( $p < 0,0001$ ).
6. Отмечено статистически значимое уменьшение безжировой массы тела через 28 дней ( $p = 0,039$ ), 56 дней ( $p = 0,008$ ), но не в период с 28-го по 56-й день применения продукта ( $p = 0,153$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процессы старения организма связаны с влиянием множества факторов, действие которых накапливается в течение всей жизни. В самом начале изменения происходят на субклеточном и клеточном уровне, постепенно реализуясь на органном и системном уровне. Оксидативный стресс, неспецифическое воспаление и развитие тканевой гипоксии являются причиной нарушения клеточного метаболизма, снижения регенераторного потенциала клеток и тканей, провоцируя развитие множества возраст-ассоциированных заболеваний. В противовес свободнорадикальным процессам в организме существует антиоксидантная система. Ослабление антиоксидантной защиты и преобладание свободнорадикальной активности приводит к повреждению клеток и развитию окислительного стресса. Чем раньше будут приняты меры по нейтрализации окислительного стресса, тем больше вероятности сохранения здоровья и качества жизни. Дозы микронутриентов в комплексе колеблются от 50% от суточной физиологической потребности до 300% от таковой. Увеличение дозы в комплексе Фамвиталя актуализировано в отношении тех микронутриентов, потребность в которых повышается с возрастом в силу снижения биодоступности, с одной стороны, и в связи с повышенным расходом микронутриента у возрастных пациентов – с другой. Поэтому противозрастная система Фамвиталя сбалансирована и позволяет достичь значимых эффектов в борьбе с преждевременным старением: все компоненты системы известны как ортомолекулы метаболома человека, которые наряду с антиоксидантными свойствами обладают активностью в отношении ряда других молекулярных маршрутов, доказавших свое значение для регуляции темпов старения (маршрут mTOR, NF- $\kappa$ B, SIRT, FOXO и т.д.) как в экспериментальных, так и клинических исследованиях. Более того, долговременные клинические наблюдения показали свою эффективность и безопасность при длительном применении этих факторов обогащения неидеальной диеты.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Mc Auley MT, Guimera AM, Hodgson D, McDonald N, Mooney KM, Morgan AE, Proctor C. Modelling the molecular mechanisms of ageing. *Bioscience reports*, 2017 Jan 17: BSR20160177.
2. Katiyar SK, Elmets CA. Green tea polyphenolic antioxidants and skin photoprotection. *International journal of oncology*, 2001 Jun 1, 18(6): 1307-13.
3. Jeon HY, Kim JK, Kim WG, Lee SJ. Effects of oral epigallocatechin gallate supplementation on the minimal erythema dose and UV-induced skin damage. *Skin Pharmacology and Physiology*, 2009, 22(3): 137-41.
4. Schagen SK, Zampeli VA, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Discovering the link between nutrition and skin aging. *Dermato-endocrinology*, 2012 Jul 1, 4(3): 298-307.
5. Pullar JM, Carr AC, Vissers M. The roles of vitamin C in skin health. *Nutrients*, 2017 Aug 12, 9(8): 866.
6. Schagen SK, Zampeli VA, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Discovering the link between nutrition and skin aging. *Dermato-endocrinology*, 2012 Jul 1, 4(3): 298-307.
7. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, 2008, Методические рекомендации 2.3.1.2432-08./ Norms of physiological requirements of energy and nutrients in various groups of population in the Russian Federation, 2008, Methodological recommendations 2.3.1.2432-08
8. Kawata A, Murakami Y, Suzuki S, Fujisawa S. Anti-inflammatory Activity of  $\beta$ -Carotene, Lycopene and Tri-n-butylborane, a Scavenger of Reactive Oxygen Species. *In vivo*, 2018 Mar 1, 32(2): 255-64.
9. Hu P, Reuben DB, Crimmins EM, Harris TB, Huang MH, Seeman TE. The effects of serum beta-carotene concentration and burden of inflammation on all-cause mortality risk in high-functioning older persons: MacArthur studies of successful aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 2004 Aug 1, 59(8): M849-54.
10. Hu P, Bretsky P, Crimmins EM, Guralnik JM, Reuben DB, Seeman TE. Association between serum beta-carotene levels and decline of cognitive function in high-functioning older persons with or without apolipoprotein E 4 alleles: MacArthur studies of successful aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 2006 Jun 1, 61(6): 616-20.

11. Kaur K, Gupta R, Saraf SA, Saraf SK. Zinc: the metal of life. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2014 Jul, 13(4): 358-76.
12. Ackland ML, Michalczuk A. Zinc deficiency and its inherited disorders—a review. *Genes & nutrition*, 2006 Mar 1, 1(1): 41-9.
13. Yang X, Wang H, Huang C, He X, Xu W, Luo Y, Huang K. Zinc enhances the cellular energy supply to improve cell motility and restore impaired energetic metabolism in a toxic environment induced by OTA. *Scientific reports*, 2017 Nov 7, 7(1): 14669.
14. Ivory K, Prieto E, Spinks C, Armah CN, Goldson AJ, Dainty JR, Nicoletti C. Selenium supplementation has beneficial and detrimental effects on immunity to influenza vaccine in older adults. *Clinical Nutrition*, 2017 Apr 1, 36(2): 407-15.
15. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: From pathophysiology to treatment. *International journal of endocrinology*, 2017, 2017.
16. Громова О.А., Торшин И.Ю., Кошелева Н.Г. Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йод-дефицитных заболеваний у беременных. *РМЖ*, 2011, 19(1): 51-8. /Громова ОА, Торшин ИЮ, Kosheleva NG. Molecular iodine synergist: new approaches to effective prevention and treatment of iodine-deficient diseases in pregnant women. *RMJ*, 2011, 19 (1): 51-8.
17. Guarente L. Sirtuins, aging, and medicine. *New England Journal of Medicine*, 2011 Jun 9, 364(23): 2235-44.
18. Borra MT, Smith BC, Denu JM. Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol. *Journal of Biological Chemistry*, 2005 Mar 4.
19. Cantó C, Auwerx J. Targeting sirtuin 1 to improve metabolism: all you need is NAD+? *Pharmacological reviews*, 2011 Nov 21: pr-110.
20. Kim GA, Oh HJ, Kim SY, Shin YR, Lee DK, Kang SK, Lee BC. 200 Telomerase activity modification with resveratrol in canine adipose-derived mesenchymal stem cells. *Reproduction, Fertility and Development*, 2014 Jan 28, 26(1): 214.
21. Lombard DB, Pletcher HD, Cantó C, Auwerx J. Ageing: longevity hits a roadblock. *Nature*, 2011 Sep, 477(7365): 410.
22. Haigis MC, Sinclair DA. Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance. *Annual Review of Pathological Mechanical Disease*, 2010, 28, 5: 253-95.
23. Oellerich MF, Potente M. FOXOs and sirtuins in vascular growth, maintenance, and aging. *Circulation Research*. 2012 Apr 27, 110(9): 1238-51.
24. Finkel T, Deng CX, Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature*, 2009 Jul, 460(7255): 587.
25. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, Prabhu VV, Allard JS, Lopez-Lluch G, Lewis K, Pistell PJ. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*, 2006 Nov, 444(7117): 337.
26. Eo SH, Cho H, Kim SJ. Resveratrol inhibits nitric oxide-induced apoptosis via the NF- $\kappa$ B pathway in rabbit articular chondrocytes. *Biomolecules & therapeutics*, 2013 Sep 30, 21(5): 364.
27. Momchilova A, Petkova D, Staneva G, Markovska T, Pankov R, Skrobanska R, Nikolova-Karakashian M, Koumanov K. Resveratrol alters the lipid composition, metabolism and peroxide level in senescent rat hepatocytes. *Chemico-biological interactions*, 2014 Jan 25, 207: 74-80.
28. Toth P, Tarantini S, Tucek Z, Ashpole NM, Sosnowska D, Gautam T, Ballabh P, Koller A, Sonntag WE, Csiszar A, Ungvari Z. Resveratrol treatment rescues neurovascular coupling in aged mice: role of improved cerebrovascular endothelial function and downregulation of NADPH oxidase. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2013 Dec 6, 306(3): H299-308.
29. Baxter RA. Anti-aging properties of resveratrol: review and report of a potent new antioxidant skin care formulation. *Journal of cosmetic dermatology*, 2008 7(1): 2-7.
30. Yang L, Ling W, Du Z, Chen Y, Li D, Deng S, Liu Z, Yang L. Effects of anthocyanins on cardio-metabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Advances in Nutrition*, 2017 Sep 7, 8(5): 684-93.
31. Громова О.А., Торшин И.Ю., Наумов А.В., Рейер И.А., Каратеев А.Е. Дифференциальный хемореактивный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации. *Современная ревматология*, 2018 Jun 6, 12(2): 36-43. / Громова ОА, Торшин ИЮ, Lila AM, Naumov AV, Reyer IA, Karateev AE. Differential chemoreactom analysis of glucosamine sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs: promising synergistic combinations. *Sovremennaya Revmatologiya*, 2018 Jun 6, 12 (2): 36-43.
32. Bell GA, Kantor ED, Lampe JW, Shen DD, White E. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *European journal of epidemiology*, 2012 Aug 1, 27(8): 593-603.
33. Hancock SE, Friedrich MG, Mitchell TW, Truscott RJ, Else PL. Decreases in phospholipids containing adrenergic and arachidonic acids occur in the human hippocampus over the adult lifespan. *Lipids*, 2015 Sep, 50(9): 861-72.
34. Kennedy DO. B vitamins and the brain: Mechanisms, dose and efficacy – A review. *Nutrients*, 2016 Jan 27, 8(2): 68.
35. Machado D, Shishido SM, Queiroz KC, Oliveira DN, Faria AL, Catharino RR, Spek CA, Ferreira CV. Irradiated riboflavin diminishes the aggressiveness of melanoma in vitro and in vivo. *PLoS One*, 2013 Jan 16, 8(1): e54269.
36. Yang M, Moclair B, Hatcher V, Kaminetsky J, Mekas M, Chapas A, Capodice J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of a novel pantothenic acid-based dietary supplement in subjects with mild to moderate facial acne. *Dermatology and therapy*, 2014 Jun 1, 4(1): 93-101.
37. Kobayashi D, Kusama M, Onda M, Nakahata N. The effect of pantothenic acid deficiency on keratinocyte proliferation and the synthesis of keratinocyte growth factor and collagen in fibroblasts. *Journal of pharmacological sciences*, 2011, 115(2): 230-4.
38. Kennedy DO. B vitamins and the brain: Mechanisms, dose and efficacy – A review. *Nutrients*, 2016 Jan 27, 8(2): 68.
39. Shiels ME, Shike M, editors. Modern nutrition in health and disease. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
40. Jung HY, Kim DW, Nam SM, Kim JW, Chung JY, Won MH, Seong JK, Yoon YS, Yoo DY, Hwang IK. Pyridoxine improves hippocampal cognitive function via increases of serotonin turnover and tyrosine hydroxylase, and its association with CB1 cannabinoid receptor-interacting protein and the CB1 cannabinoid receptor pathway. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 2017, 1861(12): 3142-53.
41. Ahmad I, Mirza T, Qadeer K, Nazim U, Vaid FH. Vitamin B 6: Deficiency diseases and methods of analysis. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 2013 Sep 1, 26(5).
42. Kato N. Role of vitamin B6 in skin health and diseases. In Handbook of diet, nutrition and the skin. Wageningen Academic Publishers. 2012: 58-66.
43. Bird RP. The Emerging Role of Vitamin B6 in Inflammation and Carcinogenesis. In Advances in food and nutrition research 2018 Jan 1, 83: 151-194. Academic Press.
44. Via M. The malnutrition of obesity: micronutrient deficiencies that promote diabetes. *ISRN endocrinology*, 2012 Mar 15, 2012.
45. McCarty MF, DiNicolantonio JJ. Neuroprotective potential of high-dose biotin. *Medical hypotheses*, 2017 Nov 1, 109: 145-9.
46. Merluzzi AP, Carlsson CM, Johnson SC, Schindler SE, Asthana S, Blennow K, Zetterberg H, Bendlin BB. Neurodegeneration, synaptic dysfunction, and gliosis are phenotypic of Alzheimer dementia. *Neurology*, 2018 Jun 29: 10-212.
47. Торшин И.Ю., Гусев Е.И., Громова О.А., Калачева А.Г., Рудаков К.В. Мировой опыт изучения эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: влияние на когнитивный потенциал и некоторые психические расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*, 2011, 111(11): 79-86. / Torshin IYu, Gusev EI, Gromova OA, Kalacheva AG, Rudakov KV. The world's experience in studying the effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids: effect on cognitive potential and some mental disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. SS Korsakova*, 2011, 111 (11): 79-86.
48. Bazan NG. Cell survival matters: docosahexaenoic acid signaling, neuroprotection and photoreceptors. *Trends in neurosciences*, 2006 May 1, 29(5): 263-71.
49. Sheets KG, Jun B, Zhou Y, Zhu M, Petasis NA, Gordon WC, Bazan NG. Microglial ramification and redistribution concomitant with the attenuation of choroidal neovascularization by neuroprotectin D1. *Molecular vision*, 2013, 19: 1747.
50. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Томилова И.К. Значение использования препаратов железа и его молекулярных синергистов для профилактики и лечения железодефицитной анемии у беременных. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015 Jul 1, 15(4): 85-94. / Gromova OA, Torshin IYu, Grishina TR, Tomilova IK. The importance of the use of iron supplements and its molecular synergists for the prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*. 2015 Jul 1, 15 (4): 85-94.
51. Alain Jacquet et al., Effect of Dietary Supplementation With INVERSION® Femme on Slimming, Hair Loss, and Skin and Nail Parameters in Women. *Advances In Therapy*, 2007, September/October, 24(5).

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Громова Ольга Алексеевна** – д.м.н., профессор, в.н.с., научный руководитель Института фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и управление» РАН, Москва

**Сорокина Мария Андреевна** – стажер-исследователь, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

**Рахтеенко Арина Владимировна** – клинический ординатор кафедры педиатрии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва

**Рудаков Константин Владимирович** – акад. РАН. ФИЦ «Информатика и управление» РАН, Москва

Т.В. ОВСЯННИКОВА<sup>1</sup>, И.А. КУЛИКОВ<sup>2</sup><sup>1</sup> Российский университет дружбы народов<sup>2</sup> ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

# ТЕРАПИЯ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Представлены данные об этапах старения репродуктивной системы женщины и симптомах, развивающихся в эти возрастные периоды. Отмечено, что в основе патогенеза развития урогенитальных расстройств лежит снижение уровня эстрогенов в пери- и постменопаузе. Эффективной терапией женщин с вагинальной атрофией является назначение препаратов эстриола (Овестин) в виде крема или вагинальных суппозиториях.

**Ключевые слова:** климактерий, менопауза, урогенитальные расстройства, ФСГ, эстрадиол, антимюллеров гормон, вагинальная атрофия, Овестин, схемы терапии.

T.V. OVSYANNIKOVA<sup>1</sup>, I.A. KULIKOV<sup>2</sup><sup>1</sup> Russian Peoples' Friendship University<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

## THERAPY FOR UROGENITAL DISORDERS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Data are presented on the stages of aging of the female reproductive system and the symptoms developing in these age periods. It is noted that the pathogenesis of development of urogenital disorders are connected with decrease in the level of estrogens in the peri- and postmenopausal period. Effective therapy for women with vaginal atrophy is the administration of estradiol preparations (Ovestin) in the form of a cream or vaginal suppositories.

**Keywords:** climacteric, menopause, urogenital disorders, FSH, estradiol anti-mullerian hormone, vaginal atrophy, Ovestin, therapy regimens.

**К**лимактерический период (климактерий) – естественный биологический процесс перехода женщины от активного репродуктивного периода к менопаузе. Это длительный период времени, в течение которого происходит постепенное угасание функции яичников, снижение уровня эстрогенов и развивается симптоматика, характерная для менопаузы. Менопауза – последняя самостоятельная менструация в жизни женщины. Диагноз ставится ретроспективно, у женщин со вторичной аменореей, которая продолжается не менее 12 месяцев [1].

Критерии, определяющие стадии репродуктивного возраста женщин, были сформулированы Рабочей группой по стадиям старения репродуктивной системы (STRAW+10) и считаются «золотым стандартом» определения интервала от репродуктивного возраста до менопаузы. Для определения трех основных стадий (репродуктивный период, период менопаузального перехода и постменопауза) используются стандартные термины, каждый из которых подразделяется на 3 этапа: ранний (юношеский), репродуктивный период и поздний этап [1, 2]. Данные критерии также определяют возраст начала и продолжительность вазомоторных симптомов (ВМС), урогенитальной атрофии и других поздних осложнений менопаузы [3].

В качестве дополнительных критериев, подтверждающих наступление менопаузы, рассматривается подсчет количества антральных фолликулов (УЗИ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), антимюллеров гормон (АМГ) и ингибин. Определение АМГ и ингибина не является обязательным для диагностики менопаузы, но имеет значение в клинике бесплодия при определении возможности проведения стимуляции овуляции [4].

Постоянное увеличение продолжительности жизни женщины в России и, соответственно, продолжительности периода жизни женщины, который она проживет в условиях выраженного дефицита эстрогенов, диктует необходимость ранней диагностики развивающихся нарушений и проведения терапии с первых дней появления климактерических симптомов [5].

**Женские половые и нижние мочевыводящие пути имеют общее эмбриональное происхождение, образуясь из урогенитального синуса. При этом как те, так и другие чувствительны к воздействию женских половых стероидных гормонов на протяжении всей жизни**

Климактерический синдром – комплекс патологических симптомов, развивающихся в период угасания менструально-репродуктивной функции. Ранние симптомы появляются у подавляющего большинства женщин в периоде менопаузального перехода и продолжают в течение нескольких лет. У 30% женщин эти симптомы выражены в значительной степени. Поздние симптомы постменопаузы (метаболические, урогенитальные, костно-мышечные) постепенно развиваются после наступления менопаузы и продолжают 10 и более лет. Атрофические изменения в урогенитальном тракте относят к таким же характерным признакам наступления климактерия, как ВМС [6, 7].

Женские половые и нижние мочевыводящие пути имеют общее эмбриональное происхождение, образуясь из урогенитального синуса. При этом как те, так и другие чувствительны к воздействию женских половых стероидных гормонов на протяжении всей жизни. Рецепторы

эстрогенов и прогестерона располагаются во влагалище, уретре, мочевом пузыре и мышцах тазового дна. Установлено, что важную роль в обеспечении нормальной функции этих органов играют эстрогены [8, 9].

*Урогенитальные расстройства* (УГР) представляют собой комплекс симптомов со стороны нижних отделов мочеполовой системы и возникают на фоне выраженной гипоэстрогении. Частота и степень выраженности этих симптомов увеличивается с возрастом женщины. УГР диагностируются у 30% женщин в возрасте 55 лет и у более чем 60% женщин старше 75 лет. В периоде менопаузального перехода симптомы УГР в основном легкие, в то время как в постменопаузе нарастает не только частота, но и степень тяжести расстройств [10].

*Основными симптомами УГР являются:* сухость влагалища, болезненность, диспареуния, частое мочеиспускание и ноктурия, т.е. симптомы атрофического цистоуретрита и атрофического вагинита. Деление УГР на эти две группы является условным, т.к. в 78% случаев выявляется сочетание цистоуретральной и влагалищной атрофии. Уменьшение выделений влагалища, утрата смазки и гормональные изменения являются причиной сексуальной дисфункции [1, 9].

***Специфичность действия эстриола определяется особенностями его метаболизма и средством к соответствующим рецепторам. Местный эффект стероидных гормонов реализуется путем диффузии их в клетки влагалищного эпителия. Задерживаясь лишь в клетках чувствительных тканей, они образуют комплексы с цитозольными рецепторами с последующей транслокацией в ядро клетки, что и определяет специфичность лечебного эффекта***

*Патогенез развития УГР* обусловлен нарушением кровоснабжения мочевого пузыря, уретры, слизистой влагалища и шейки матки. На фоне прогрессирующей гипоэстрогении в постменопаузе происходит снижение пролиферативных процессов слизистых мочевыводящей системы и влагалища. Изменяются морфологические свойства многослойного плоского эпителия (МПЭ) влагалища и мочеиспускательного канала, клетки которого характеризуются более высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. На фоне атрофических изменений клеток эпителия происходит уменьшение размеров клеток, снижается способность промежуточного слоя к синтезу гликогена. В результате меняется микробиоценоз в сторону уменьшения количества лактобацилл и повышения pH, что нарушает естественную защиту влагалища. В результате на фоне атрофических изменений слизистых влагалища и шейки матки развиваются бактериальный вагиноз (БВ) и вторичные воспалительные процессы. Изменение синтеза и обмена коллагена в связочном аппарате органов малого таза, потеря его эластичности и ломкости является причиной опущения стенок влагалища, нарушения подвижности и анатомического положе-

ния мочеиспускательного канала, изменения пузырно-уретрального угла, развития стрессового недержания мочи и гиперактивного мочевого пузыря [9, 11].

*В клинической картине* урогенитальных расстройств в климактерическом периоде выделяют симптомы, связанные с расстройствами мочеиспускания и вагинальной атрофией.

*Расстройства мочеиспускания* включают в себя недержание мочи, стрессовое недержание мочи, гиперактивный мочевой пузырь и рецидивирующие восходящие инфекции мочевых путей. Несмотря на то что основные расстройства нижнего отдела урологических органов развиваются на фоне дефицита эстрогенов, пациентки, которые при обращении к гинекологу предъявляют жалобы на вышеуказанные урологические расстройства, должны быть проконсультированы урологом. Это обусловлено данными трех крупных эпидемиологических исследований об эффективности применения системной заместительной гормональной терапии эстрогенами у женщин с недержанием мочи, стрессовым недержанием мочи, гиперактивным мочевым пузырем в постменопаузе. Показано, что системная заместительная терапия эстрогенами повышает риск развития как стрессового, так и ургентного недержания мочи и требует проведения дополнительной комплексной терапии [6, 7, 12]. В Кокрановском обзоре отмечено, что применение пероральных эстрогенов и эстроген-гестагенных препаратов у пациенток с урологической атрофией и рецидивирующими инфекциями неэффективно, в то время как вагинальное назначение эстрогенов достоверно повышало эффективность терапии и снижало количество рецидивов по сравнению с группой плацебо [6].

Если при дисфункции мочевыводящих путей эффективность монотерапии эстрогенами оценивается неоднозначно, то имеется убедительная доказательная база, подтверждающая положительный результат их применения при генитальной атрофии. Последний метаанализ возможностей терапии урогенитальной атрофии подтвердил статистически достоверную эффективность интравагинального применения эстрогенов (эстриола) по сравнению с плацебо. Достоверных различий между различными лекарственными формами эстрогенов (свечи, крем, капсулы) у данного контингента больных не выявлено [6, 11].

*Первые симптомы вагинальной атрофии* по типу ощущения сухости появляются у 10% женщин в периоде менопаузального перехода и максимально проявляются в постменопаузе. Усиливается сухость, зуд во влагалище и диспареуния. Появляются периодические слизистые выделения, петехии на слизистой стенок влагалища и шейки матки, а впоследствии изъязвления и контактные кровянистые выделения. Диспареуния рассматривается как результат гипоксии слизистой влагалища, а зуд и боль – как проявления атрофических изменений половых губ, сужения и склеротических изменений вульварного кольца. На фоне атрофического вагинита при микробиологическом исследовании отделяемого влагалища картина нормоценоза определяется у 44% женщин, атрофического вагинита – у

42%, бактериального вагиноза – у 12% и неспецифического вагинита – только у 1,7% обследованных [9, 10, 13].

Специфичность действия эстриола определяется особенностями его метаболизма и сродством к соответствующим рецепторам. Местный эффект стероидных гормонов реализуется путем диффузии их в клетки влажистого эпителия. Задерживаясь лишь в клетках чувствительных тканей, они образуют комплексы с цитозольными рецепторами с последующей транслокацией в ядро клетки, что и определяет специфичность лечебного эффекта. Ткани, чувствительные к эстриолу, располагаются преимущественно в нижних отделах урогенитального тракта. Терапия эстриолом способствует развитию и восстановлению влажистого эпителия, а также приводит к восстановлению основных элементов соединительной ткани – коллагена и эластина. При этом главным в назначении эстриол-содержащих препаратов является минимальное системное действие. Сравнительно непродолжительного местного действия эстриола вполне достаточно для эффективного воздействия на структуры нижних отделов урогенитального тракта.

**Поскольку эстриол обладает короткой продолжительностью действия, то принимаемая однократно суточная доза не вызывает пролиферации эндометрия и не требует дополнительной прогестагенной терапии. При локальном применении препаратов эстрогенов с небольшой активностью в низких дозах системные риски терапии не выявлены**

Препаратом, содержащим эстриол, для местного применения при урогенитальной атрофии является Овестин, который выпускается в виде крема и свечей. Эстриол, входящий в состав препарата, – естественный женский половой гормон короткой продолжительности действия, успешно устраняет дефицит эстрогенов при УГР, пери- и постменопаузе. На фоне терапии происходит восстановление вагинального эпителия, нормализуется pH и микрофлора влажистого содержимого. Облегчение симптомов атрофических расстройств нижних отделов женских половых органов, уменьшение сухости влагалища, зуда и диспареунии сопровождается существенным улучшением показателей цитологического исследования [9, 11].

Поскольку эстриол обладает короткой продолжительностью действия, то принимаемая однократно суточная доза не вызывает пролиферации эндометрия и не требует дополнительной прогестагенной терапии. При локальном применении препаратов эстрогенов с небольшой активностью в низких дозах системные риски терапии не выявлены [6].

Овестин выпускается для местной терапии в виде:

- вагинальных суппозиториях – каждый суппозиторий содержит 0,5 мг эстриола,
- вагинального крема – 1 г крема содержит 1 мг эстриола; 1 отмеренная с помощью аппликатора, входящего в комплект, доза содержит 0,5 мг эстриола.

**Овестин**

ПРИВЫЧКА БЫТЬ  
ЗДОРОВОЙ!



НЕДЕРЖАНИЕ



ЖЖЕНИЕ



СУХОСТЬ

СВЕЧИ\*



КРЕМ



Реклама

## КРЕМ И СВЕЧИ ОВЕСТИН - ПРЕПАРАТ 1-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ КЛИМАКСА<sup>1-6</sup>

- ✓ ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ<sup>7</sup>,
- ✓ 60 ЛЕТ В МИРЕ<sup>9</sup>,
- ✓ ПРОИЗВОДСТВО ФРАНЦИЯ И ГЕРМАНИЯ<sup>7</sup>,
- ✓ РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДОЗА ЭСТРИОЛА – 0,5 МГ<sup>8</sup>,
- ✓ УДОБНЫЙ АППЛИКАТОР-ДОЗАТОР<sup>7</sup>,
- ✓ ЭКОНОМИЧЕСКИ ВЫГОДНАЯ ФОРМА КРЕМ<sup>10</sup>

**1 УПАКОВКА = 4 МЕСЯЦА  
ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ<sup>7,10</sup>**

Информация для работников здравоохранения.

1. Baber RJ, Panay N, Fenton A the IMS Writing Group (2016) .2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric 2016;19(2):109-150, DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166 | 2. Menopause: diagnosis and management. NICE Guideline Published 12 November 2015 Available from [www.nice.org.uk/guidance/ng23](http://www.nice.org.uk/guidance/ng23). Accessed 15th August 2016 | 3. Sturdee DW, Panay N, on behalf of the international Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. Climacteric. 2010; Early Online:1-14. DOI: 10.3109/13697137.2010.522875 | 4. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 141, January 2014. Management of Menopausal Symptoms. Obstet Gynecol. 2014;123(1):202-216 | 5. Rees M, Perez-Lopez FR, Ceasu I, Desryvere H, Erel T, Lambroudaki I, et al. EMAS clinical guide: Low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. Maturitas. 2012;73:171-174 | 6. Ovestin Summary of Product Characteristics tablets, cream pessaries, July 2016 | 7. Инструкция по медицинскому применению Овестин крем П N013327/02, Овестин суппозитории П N013327/01 | 8. Балан В.Е. ГенитоурINARYный или урогенитальный синдром. Возможности длительной терапии, Мед. Совет. №12. 2016 | 9. [http://www.hma.eu/uploads/media/PSUR\\_Synchronisation\\_List\\_December\\_2011.xls](http://www.hma.eu/uploads/media/PSUR_Synchronisation_List_December_2011.xls) | 10. [www.eapteka.ru](http://www.eapteka.ru), актуальную информацию Вы сможете найти на сайте [eapteka.ru](http://www.eapteka.ru). Под экономически выгодной формой понимается стоимость 1 месяца поддерживающей терапии с Овестин крем.

\* Под словом "свечи" подразумевается лекарственная форма суппозитории вагинальные. Полная информация по препаратам крем и суппозитории Овестин содержится в инструкциях по медицинскому применению и находится на сайте: [www.ovestin.ru/instrukcia/](http://www.ovestin.ru/instrukcia/)

Держатель регистрационного удостоверения: Аспен Фарма Трейдинг Лимитед. 3016 Лейк Драйв, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24. Наименование, адрес организации, уполномоченной владельцем регистрационного удостоверения лекарственного

препарата на принятие претензий от потребителей: ООО «Аспен Хэлс», 123317, г. Москва, Пресненская наб., д. 6/2, этаж 49. Тел.: +7 (495) 969-20-51. Для получения дополнительной информации направляйте запросы на электронную почту: [aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk](mailto:aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk) или звоните по телефону: +7 (495) 108 02 40, [www.aspenpharma.com](http://www.aspenpharma.com).

Товарные знаки принадлежат или переданы в пользование группе компаний Аспен.

© 2018 Группа компаний Аспен или ее лицензиар. Все права защищены. RU-EST-0716-0047a



**ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО  
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**

При выраженной атрофии лучше начинать лечение с крема. Имея мягкую консистенцию, основа крема обладает дополнительным увлажняющим эффектом, благодаря чему женщина испытывает меньший дискомфорт. Овестин крем обладает удобным аппликатором-дозатором, который позволяет точно дозировать препарат. После нескольких дней лечения, когда толщина слизистой несколько увеличилась, женщина может выбирать: продолжать терапию кремом или перейти на суппозитории.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

На прием обратилась пациентка 4. 52 лет с жалобами на зуд, жжение, сухость в области наружных половых губ в течение последних 3 лет. Менопауза наступила в 49 лет. Менопаузальная гормональная терапия не проводилась. Считает, что эти симптомы появились после переохлаждения и длительной антибактериальной терапии по поводу терапевтического заболевания. По поводу данных симптомов обратилась к гинекологу. Обследование: мазок на степень чистоты, на ИППП, ВПЧ высокого риска с типированием и мазок на онкоцитологию. Отклонения от нормы не выявлено. Проводилась симптоматическая терапия: свечи повидон-йод, мазь диоксометилтетрагидропиримидин, десенсибилизирующая терапия – с незначительным и временным эффектом.

При гинекологическом обследовании пациентки выявлены гиперемия и сухость больших и малых половых губ, гиперемия слизистой входа во влагалище. Выделения из влагалища отсутствовали, pH составила 5,5. При осмотре в зеркалах атрофические изменения слизистой влагалища и шейки матки: слизистая истончена, складчатость сла-

жена, бледно-розового цвета с петехиями. Проведена вульвоскопия, при которой подтверждены атрофические изменения и выполнена биопсия из наиболее измененных участков с целью исключения такого состояния, как склероатрофический лишай. Результаты морфологического исследования: атрофические изменения по типу гиперкератоза.

**Заключительный диагноз:** N95.2 Постменопаузальный атрофический вагинит.

Начата терапия эстриолсодержащим препаратом – кремом Овестин по стандартной схеме. Повторное обследование через 1 месяц терапии: жалобы на отсутствие зуда, жжения в области наружных половых органов. Объективно: кожные покровы больших половых губ и малые половые губы нормальной окраски, без шелушения. Сохраняется умеренная гиперемия слизистой входа во влагалище. Рекомендовано продолжить терапию 2 раза в неделю согласно инструкции в течение 1 месяца с последующим контрольным обследованием.

В заключение следует отметить, что эффективность местной терапии вагинальной атрофии тем выше, чем раньше она начата. В зависимости от степени тяжести патологических нарушений при первичном обращении женщины проводится комплексная оценка состояния урогенитальной системы и выбирается оптимальный вид терапии. Лечение следует начинать рано, прежде чем произошли необратимые атрофические изменения, и его необходимо продолжать для сохранения полученных преимуществ [14].



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Москва, 2014. / Menopausal hormone therapy and health preservation of middle-aged women. Moscow, 2014.
2. Harlow SD, Gass M, Hall JD et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*, 2010, 15: 105-114.
3. Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G. et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern MED*, 2015, 175: 513-539.
4. Randolph J, Zheng H, Sower MR, Change in FSH and estradiol across the menopausal transition: effect of age at final menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 746-754.
5. [http://www.statdata.ru/spg\\_reg\\_rf](http://www.statdata.ru/spg_reg_rf).
6. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*, 2016, 19 (2): 109-150. doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166.
7. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society Menopause. *The Journal of The North American Menopause Society*, 2017, 24(7): 728-753. doi.org/10.1097/GME.0000000000000921.
8. Robinson D, Iloos-Hobson P, Cardoso L. The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause*, 2013, 19:155-162.
9. Гинекология. Национальное руководство (под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др.). М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017: 275-284. / Gynecology. National guidelines (under the editorship of Savelyeva GM, Sukhikh GT, Serov VN, et al). Moscow: GEOTAR-Media. 2017: 275-284.
10. Овсянникова Т.В., Макаров И.О. и др. Местная терапия урогенитальных нарушений в перименопаузе. *Акушерство, гинекология и репродукция*, 2010, 4(3): 25-28. / Ovsyannikova TV, Makarov IO, et al. Local therapy of urogenital disorders in peri- and postmenopausal women. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya*, 2010, 4 (3): 25-28.
11. Балан В.Е., Ковалева Л.А., Тихомирова Е.В. Генитоуренальный или урогенитальный синдром. Возможности длительной терапии. *Медицинский совет*, 2016, 12: 98-101. / Balan VE, Kovaleva LA, Tikhomirova EV. Genitourenal or urogenital syndrome. Possibilities of long-term therapy. *Meditsinsky Sovet*, 2016, 12: 98-101.
12. Rahn D, Ward RV, Sanses TV et al. Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders. *Urogynecol, J*, 2015, 26: 3-13.
13. Rees M, Perez-Lopez FR, Ceasul I et al. EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogens for postmenopausal atrophy. *Maturitas*, 2012, 73: 171-174.
14. Beber RJ, Panay N, Fenton A. IMS Recommendations, *Climacteris*, 2016.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Овсянникова Тамара Викторовна** – профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Российского университета дружбы народов

**Куликов Илья Александрович** – доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ГК «Ремедиум» уже 20 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

## КЛИФАР-ГОСЗАКУПКИ



Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- ▶ Поиск более чем по 80 информационным показателям
  - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
  - Показатели стандартизированы;
  - Доступны справочники МНН, АТС, ЕphMRA.
- ▶ Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- ▶ Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- ▶ Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- ▶ Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- ▶ Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.



Реклама



**КЛИФАР**

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

ГК «Ремедиум»  
+7 (495) 780-34-25 • [cliphar@remedium.ru](mailto:cliphar@remedium.ru) • [www.cliphar.ru](http://www.cliphar.ru)  
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОСПАЕЧНОГО ГЕЛЯ

## У ПАЦИЕНТОК С ВНУТРИМАТОЧНЫМИ СИНЕХИЯМИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГИСТЕРОСКОПИИ

В статье освещены представления о механизмах формирования внутриматочных синехий, которые представляют важную медицинскую и социальную проблему. Ее актуальность обусловлена нарушением репродуктивной функции женщины, и при тяжелых формах заболевание имеет необратимые последствия. Хирургическое вмешательство по-прежнему остается ведущим методом лечения таких пациенток. Однако в сложных клинических ситуациях его применение связано с формированием порочного круга, усугубляющего тяжесть патологического процесса. Поэтому сегодня большие надежды возлагаются на применение методов профилактики заболевания и его рецидивов. Наши данные по этому вопросу позволяют с оптимизмом рассматривать применение нехирургических высокотехнологичных методов для профилактики синдрома Ашермана. В статье описано применение противоспаечного геля Антиадгезин и обосновано его патогенетическое применение.

**Ключевые слова:** внутриматочные синехии, синдром Ашермана, бесплодие, противоспаечный гель, гиалуроновая кислота.

E.E. ARUTYUNOVA, N.A. BURALKINA, V.D. CHUPRYNIN, V.E. ZHOROVA

Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Federal State Budgetary Institution V.I. of the Ministry of Health of Russia, Moscow

PATHOGENETIC JUSTIFICATION AND EXPERIENCE IN USING ANTI-ADHESION GEL IN PATIENTS WITH INTRAUTERINE SYNECHIA AFTER SURGICAL HYSTEROSCOPY

The article highlights the concept of the mechanisms of formation of intrauterine synechia, which represents an important medical and social problem. Its relevance is due to the violation of the reproductive function of women and in severe forms of the disease has irreversible consequences. Surgical intervention remains the leading method of treatment for such patients. However, in complex clinical situations, its application is associated with the formation of a vicious circle, aggravating the severity of the pathological process. Therefore, today, high hopes are placed on the application of methods for the prevention of the disease and its relapse. Our data on this issue allow us to optimize the use of non-surgical high-tech methods for the prevention of Asherman's syndrome. The use of anti-adhesive resorbable gel Antiadhesin is described and its pathogenetic application is justified.

**Keywords:** Asherman's syndrome, intrauterine synechia, intrauterine device, uterine infertility.

**В**нутриматочные синехии (сращения) (sinechiae – в переводе с греческого – слипание) заключаются в частичном или полном заращении полости матки. В 1948 г. Джозефом Ашерманом опубликован ряд статей, где впервые была указана частота внутриматочных синехий, подробно описана этиология, симптоматика и представлена их рентгенологическая картина. После его публикаций термин «синдром Ашермана» используется для описания заболевания до настоящего времени. Несмотря на то что о синехиях известно больше века, проблема до сих пор остается нерешенной. Бесплодие, гипоменорея, аменорея, невынашивание беременности – наиболее частые клинические проявления данной патологии. Бездетные браки остаются важной медицинской и социальной проблемой. При этом наиболее актуальной в современном акушерстве является проблема невынашивания, что является одной из главных составляющих репродуктивных потерь [1].

Синехии различают по степеням, по распространенности и степени вовлечения в процесс полости матки. С. March, R. Izrael (1981): I степень – занято около 1/4 объема полости матки, синехии тонкие, устья труб и дно свободны; II степень – занято 1/4–3/4 объема полости матки, отсутствует слипание стенок, имеются только спайки, устья труб и дно закрыты не полностью; III степень – занято более 3/4 объема полости матки. В США пользуются классификацией Американской ассоциации по бесплодию (AFS), принятой в 1988 г., ведется подсчет баллов по вовлечению полости матки в процесс по типу синехий и изменениям менструальной функции. Различают 3 стадии: слабую (I), среднюю (II) и тяжелую (III).

В Российской Федерации в структуре внутриматочной патологии процент внутриматочных синехий варьирует от 3 до 13% [2]. Несмотря на снижение количества абортов в России, за последние годы, возможно, в связи с ростом числа проводимых внутриматочных операций

число больных с внутриматочными спайками увеличилось [3]. Снижение частоты абортос сопровождается увеличением в их структуре доли спонтанных абортов до 16,4%. Наибольшую тревогу вызывает рост в популяции распространенности самопроизвольного аборта как главного признака нарушения репродуктивного здоровья женщин [4].

В этиологии внутриматочных синехий основную роль, как правило, играют 3 фактора: травма, гипозстрогения, инфекционный агент. Ведущим фактором образования синехий считается механическая травма базального слоя эндометрия после родов или аборта (раневая фаза), а инфекция служит вторичным фактором. Патоморфология внутриматочных синехий до сих пор до конца не изучена. Многие авторы отводят главную роль в патогенезе образования внутриматочных спаек клеточным медиаторам воспаления – макрофагам. После механического повреждения макрофаги проявляют повышенную фагоцитарную, «дыхательную» и секреторную активность и через 5 дней становятся основными клеточными компонентами популяции лейкоцитов. Макрофаги способствуют миграции новых мезотелиальных клеток к поврежденной поверхности, которые формируют сначала небольшие «островки» на поврежденной поверхности, а затем и тонкие пласты из мезотелиальных клеток. Через 5–7 дней после повреждения реэпителизация заканчивается [5]. Также в патогенезе заболевания отмечено возможное участие в адгезии цитокинов (например, В-фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста и трансформирующий фактор роста 1) [6]. Хроническая активация клеточных и гуморальных провоспалительных реакций сопровождается повышенной выработкой цитокинов и других биологически активных веществ, обуславливающих нарушения микроциркуляции, экссудацию и отложение фибрина в строме эндометрия, что формирует соединительнотканые фибриновые спайки в строме и/или внутриматочные синехии различной степени выраженности.

В многочисленных исследованиях биоптаты, полученные от пациентов с внутриматочными спайками, в сравнении с пациентами без спаек содержат от 50 до 80% фиброзной ткани и от 13 до 20% соответственно [7]. Электрическая микроскопическая оценка клеток эндометрия, пострадавших от тяжелой степени синдрома Ашермана, выявила достоверные субклеточные модификации, такие как потеря рибосом, сосудистый отек митохондрий и гипоксические изменения клеток [8]. Нам встретились данные, описывающие различные способы моделирования синдрома Ашермана на лабораторных животных с помощью внутриматочного введения химических агентов на крысах или нанесения механических травм мышам. К примеру, для более детального изучения возможности применения клеточной терапии для коррекции этого заболевания осуществлялись попытки применения МСК, полученных из костного мозга и жировой ткани, на моделях синдрома Ашермана у животных.

В связи с тем, что остатки плацентарной ткани могут вызывать активацию фибробластов и образование колла-

гена до регенерации эндометрия, возникновение внутриматочных синехий наиболее вероятно у пациенток с замершей беременностью, чем у пациенток с неполным абортос. В плане возможного травмирования слизистой оболочки матки наиболее опасными считаются первые 4 недели после родов или прерывания беременности. С гистологической точки зрения при синдроме Ашермана происходит замещение эндометриальной стромы фиброзной тканью, маточные железы заменяются неактивным кубическим эпителием, нечувствительным к гормональной стимуляции. Как следствие, изменяются нормальная анатомия и физиология слизистой оболочки матки.

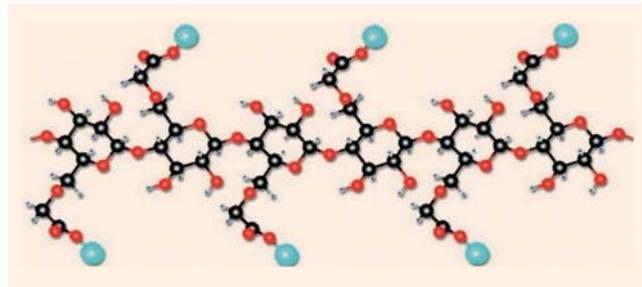
***В этиологии внутриматочных синехий основную роль, как правило, играют 3 фактора: травма, гипозстрогения, инфекционный агент***

Гистероскопия – «золотой стандарт» диагностики синехий. В настоящее время эндоскопические методы исследования приобрели широкое распространение и позволили оптимизировать тактику ведения больных [9]. Детализация гистероскопических «находок», в зависимости от варианта ранних репродуктивных потерь, позволила выявить, что у каждой десятой пациентки внутриматочные синехии развиваются при самопроизвольном выкидыше и неразвивающейся беременности (10%), что практически в два раза больше, чем при искусственном аборте (7,1–8,3 %) и в три раза – при неудачах ЭКО (3%). После кесарева сечения частота данной патологии составляет 2–2,8%, самопроизвольного выкидыша – 5–39,0%, рассечения внутриматочной перегородки – 6,0%, эмболизации маточных артерий – 14,0%, компрессионного шва на матке – 18,5%, после родов – 37,5%, резектоскопии, миомэктомии – 31,3–45,5%, неполного аборта – 33,3%, абляции эндометрия – 36,4%, выскабливания полости матки – 21,5–40,0% [10–15]. Отмечено, что после однократного выскабливания полости матки риск развития синдрома Ашермана составляет 16,0%, а 3 процедуры и более увеличивают вероятность возникновения заболевания до 32%. У 61,5% пациенток с внутриматочными синехиями развивается бесплодие. Происходит это, по-видимому, в силу того, что расположенный рядом с синехией нормальный эндометрий может подвергаться атрофической трансформации [10]. Среди женщин с бесплодием частота заболевания достигает 22%.

Данные аспекты проблемы наталкивают нас на поиск оптимальных подходов к ведению и профилактике пациенток, входящих в группу риска по формированию внутриматочных синехий, а создание современной репродуктивной хирургии является предотвращением возникновения заболевания у пациенток с перенесенными внутриматочными вмешательствами.

Основным методом лечения синдрома Ашермана является удаление (диссекция) синехий методом оперативной гистероскопии с малотравматичным устранением внутри-

**Рисунок 1.** Карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ, целлюлозо-гликолевая кислота ( $[C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OCH_2COOH)_x]_n$ , где  $x = 0,08-1,5$ )



маточных синехий под визуальным контролем. Эта процедура проводится с осторожностью из-за вероятности нанесения дополнительных травм и возникновения кровотечения. Особую опасность представляет перфорация стенки матки во время проведения операции. Разделение синехий в зависимости от их плотности производится тубусом гистероскопа, эндоскопическими ножницами, гистерорезектоскопом, лазером. Для профилактики рецидивов в полость матки после операции вводят гелеобразные наполнители, препятствующие контакту стенок и образованию спаек. Американская ассоциация лапароскопических хирургов-гинекологов (AAGL, США, 2013) после проведения любых внутриматочных вмешательств рекомендует применять барьерные противоспаечные средства (гели), в состав которых входит гиалуроновая кислота, так как доказано, что эти средства снижают риск образования спаечного процесса в полости матки [16].

Гиалуроновая кислота – естественный водорастворимый биодegradуемый полисахарид, один из основных компонентов внеклеточного матрикса, вязкоэластическое вещество, в норме содержится в тканях человеческого организма. Название «гиалуроновая кислота» этому веществу было дано в 1934 г. К. Мейером (K. Meyer) и Дж. Палмером (J. W. Palmer), которые впервые выделили его из стекловидного тела глаза. Название происходит от греч. *hyalos* – стекловидный и *уриновая кислота*. Обладает высокими молекулярными, гидрофильными и неиммуногенными свойствами, играет роль в гидратации тканей. Период полураспада ГК в организме – около 1–3 дней, затем полностью расщепляется в организме ферментом гиалуронидазой в течение 4 суток. Образует вязкое смазывающее покрытие, гарантирующее скольжение соседних поврежденных поверхностей и предупреждающее их слипание. Механизм действия ГК реализуется на очень ранней стадии спайкообразования (первые 3–4 дня) путем подавления адгезии фибробластов и тромбоцитов и активности макрофагов, а также путем ингибирования образования фибрина и создания защитного барьера на поврежденном участке ткани. Также гиалуроновая кислота инициирует процессы регенерации слизистой полости матки [11, 17].

В Российской Федерации в настоящее время при проведении внутриматочной хирургии применяется современный противоспаечный барьер на основе гиалуроновой кислоты Антиадгезин® («Геньюзл Ко Лтд», Корея).

Антиадгезин – гелеобразный наполнитель, препятствующий контакту стенок матки и образованию спаек, представляющий собой гель из высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы [11, 17]. Терапевтический эффект действия геля Антиадгезин связан с созданием временного искусственного барьера между поврежденными тканями, что обеспечивает эффективное разделение поверхностей на время их заживления. Карбоксиметилцеллюлоза, входящая в состав геля, является производной целлюлозы, в которой карбоксиметильная группа ( $-CH_2-COOH$ ) соединяется гидроксильными группами глюкозных мономеров (рис. 1). Впервые синтезирована и запатентована немецким химиком Янсенем в 1918 г. Получают как побочный продукт переработки хлопка. Обладает эмульгирующими, загущающими, пенообразующими, стабилизирующими, смягчающими, гелеобразующими, пленкообразующими свойствами. Нетоксична, неканцерогенна, не оказывает эмбриотоксического эффекта, служит в качестве субстрата для закрепления и пролонгирования действия гиалуроновой кислоты на поверхности ткани, так как в организме человека отсутствуют ферменты, расщепляющие карбоксиметилцеллюлозу, элиминируется путем постепенного лизиса и поглощения фрагментов макрофагами.

Нами проанализированы клинико-анамнестические данные 23 пациенток, проходивших лечение в хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦАГиП им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, которым была выполнена хирургическая гистероскопия с разрушением внутриматочных синехий. 4 пациентки поступили с жалобами на отсутствие менструаций (16,0%), 10 пациенток – на скудные и редкие менструации (41,3%), 5 – на отсутствие беременности (23%). Роды в анамнезе были у 15 женщин (65,2%). У 3 (15%) из них роды были путем операции кесарева сечения, у 12 (52%) – роды были самостоятельными (рис. 2). У 13 (56,5%) женщин в анамнезе были внутриматочные вмешательства, в основном связанные с неразвивающейся беременностью (у 9 женщин, 39%), реже с остатками плацентарной ткани (у 5; 23%), хроническим эндометритом (у 5; 23%) и полипами эндометрия (у 3; 15%) (рис. 2).

**Гистероскопия – «золотой стандарт» диагностики синехий. В настоящее время эндоскопические методы исследования приобрели широкое распространение и позволили оптимизировать тактику ведения больных**

Всем женщинам после предварительного стандартного дообследования выполнена гистероскопия с разрушением внутриматочных синехий. Сразу после выполнения операции в полость матки был введен противоспаечный барьер – гель Антиадгезин. Препарат вводился также на следующие сутки после оперативного вмешательства. Ни в одном случае не отмечено отрицательных реакций на применение средства.

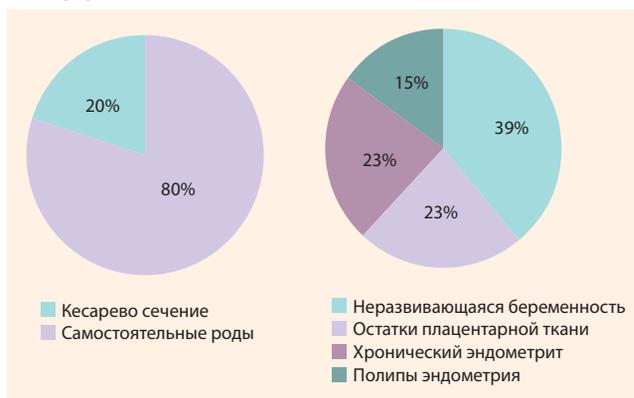
Медикаментозное лечение в послеоперационный период обязательно дополняют гормональной терапией,

трофотропной терапией в сочетании с физиотерапией. Циклическое назначение эстрогенов и прогестинов проводят для стимуляции роста эндометрия. Однако, несмотря на современные технические достижения в области медицины и биологии, в 50% случаев синдром Ашермана остается без возможности восстановительного лечения [10].

Применение барьерных противоспаечных средств, в состав которых входит гиалуроновая кислота, снижает риск образования спаечного процесса в полости матки. Уровень рекомендаций – А [16]. По данным проспективного рандомизированного исследования Tsarapos V.S. et al. (2002), внутриматочное введение противоспаечного барьерного средства, содержащего гиалуроновую кислоту и карбоксиметилцеллюлозу, позволяет не только предотвратить образование или уменьшить выраженность внутриматочного спаечного процесса, но и способствует сохранению репродуктивной функции. Авторы указывают, что после первичного раздельного диагностического выскабливания полости матки наступление беременности в течение 8 месяцев наблюдалось у 100% женщин, которым внутриматочно вводили противоспаечное средство, тогда как в контрольной группе наступление беременности было отмечено только у 54% пациенток.

Резюмируя опыт нашей работы, следует отметить, что необходимость использования противоспаечных барьеров для профилактики формирования спаек и возникновения рецидивов очевидна. Антиадгезин гель – это современное средство, применяемое в комплексном лечении

**Рисунок 2. Клинико-анамнестические данные пациенток с внутриматочными синехиями**



матки, применяемое в комплексном лечении пациенток с внутриматочными синехиями. Оптимизация хирургического лечения с применением противоспаечного барьера способствует профилактике образования синехий. Существует необходимость в проведении рандомизированных клинических исследований по влиянию барьерных противоспаечных средств на эффективность хирургических вмешательств.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ИННОВАЦИОННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ В ПРАКТИКЕ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА

**Противоспаечный гель с уникальным составом<sup>1</sup> при хирургических операциях в акушерстве и гинекологии**

# Антиадгезин®



РУ № РЗН 2015/2449 от 07.04.2016

**Антиадгезин® – современное средство для профилактики спайкообразования**



- биосовместимый
- биodeградируемый
- стерильный
- апиrogenный
- нетоксичный
- не вызывает иммунной реакции

Гиалуроновая кислота

Карбоксиметилцеллюлоза

Реклама

<sup>1</sup>единственный противоспаечный барьер с данным составом, зарегистрированный в РФ, согласно базе <http://www.roszdravnadzor.ru>, декабрь 2015  
Заказ продукции: АО «Нижфарм», 119017, Москва, ул. Б. Ордынка д. 44, к. 4. Тел./факс (495) 783 13 03 (доб. 12117), [www.stada.ru](http://www.stada.ru)

Genewel  
a Dongsung Company

STADA

## ЛИТЕРАТУРА

1. AAGL Practice Report : Practice Guidelines for Management of Intrauterine Synechia. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010 Jan-Feb;17(1):1-7.
2. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство / под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 784 с. /Infertile couple. Modern approaches to diagnosis and treatment: a guide/ under the editorship of Sukhikh GT, Nazarenko TA. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 784 p.
3. Senturk L. M., Erel C. T. 2008. Thin endometrium in assisted reproductive technology. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 20 : 221 – 228.
4. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: современный взгляд на проблему *Акушерство и гинекология.* 2007. 5. С. 24-27. / Sidelnikova VM. Habitual miscarriage: modern view on the problem. *Obstetrics and Gynecology.* 2007. 5. P. 24-27.
5. Ceccaldi PF, Nguyen T, Mandelbrot L. Unusual synechia at hysterosalpingography: intrauterine fallopian tube after surgical abortion. *Fertil Steril.* 2011; 95(6): 2078-9.
6. Takai I.U., Kwayabura A.S., Ugwa E.A. A 10-year Review of the Clinical Presentation and Treatment Outcome of Asherman's Syndrome at a Center with Limited Resources. *Annals Of Medical And Health Sciences Research.* 2015. 5(6). 442–446.
7. Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC: Asherman syndrome-one century later. *Fertil Steril.* 2008. 89. 759–779.
8. Ключаров И.В., Хасанов А.А. Хирургическая микрогистероскопия при внутриматочных синехиях. *Акушерство и гинекология*, ПМ. Актуальные проблемы медицины. 2012. 1. 15-23. /Klyucharov IV, Khasanov AA. Diagnosis and treatment of intrauterine synechia by microhysteroscopy. *Obstetrics and gynecology, PM. Actual problems of medicine.* 2012. 1. 15-23.
9. Кулаков В.И., Адамьян Л.В. Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней. М., 2001. 556-557 / Kulakov VI, Adamyan LV. Endoscopy and alternative approaches to the surgical treatment of female diseases. М., 2001. 556-557.
10. March C. M. 2011. Management of Ashermans syndrome. *Reprod Biomedb Online.* 23: 63-76.
11. Fernandez H., Benifa J.L., Fritel X. [et al.] / Post-curettage and aspiration synechia: is there value in an anti-adhesion agent? // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* – 2012. 41, 2. 8-12. 50.
12. Robinson JK, Colimon LM, Isaacson KB. Postoperative adhesiolysis therapy for intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). *Fertil Steril* 2008; 90(2): 409–14.
13. Tao Z, Duan H: Expression of adhesion-related cytokines in the uterine fluid after transcervical resection of adhesion. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2012, 47: 734–737.
14. Ibrahim MI, Raafat TA, Ellaithy MI, Aly RT: Risk of postpartum uterine synechia following uterine compression suturing during postpartum haemorrhage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013, 53:37–45.
15. Santamaria X., Cabanilla S., Cervello I., Arbona C., Raga F., Ferro J., Palmero J., Remohi J., Pellicer A., Simon C. 2016. Autologous cell therapy with CD133+ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study. *Hum. Reprod.* 31: 1087–1096.
16. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. /C. Di Pietro, E. Cicinelli, M.R. Guglielmino[et al.]. *Am J Reprod Immunol.* 2013. 69, 5. 509-17.
17. Panayiotides I, Weyers S, Bosteels J, Van Herendae B. Intrauterine adhesion (IUA): Has there been progress in understanding and treatment over last 20 years? *Gynecol Surg.* 2009. 6. 197–211.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Арутюнова Елена Эдуардовна** – ординатор 2-го года обучения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва)

**Буралкина Наталья Александровна** – д.м.н. старший научный сотрудник хирургического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва)

**Чупрынин Владимир Дмитриевич** – к.м.н., зав. отделением хирургического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва)

**Жорова Вероника Евгеньевна** – студентка лечебного факультета ФGAOУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России (Москва)



**РЕПРЕНТ**

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ  
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ  
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

105082,  
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425  
факс: 8 495 780 3426  
info@reprent.ru

www.remedium.ru

# ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

## В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), проявляющиеся как тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) или тромбоз глубоких вен (ТГВ), являются серьезным и потенциально смертельным заболеванием. Лечение и профилактика ВТЭО в акушерской практике осложняются необходимостью учитывать состояние плода, а также материнские факторы риска при принятии тактических решений. Несмотря на то что абсолютные показатели ВТЭО в этой популяции малы, акушерско-ассоциированные ВТЭО являются существенной причиной материнской заболеваемости и смертности. В гинекологии данная проблема имеет еще большее значение. Представленная статья, основанная на данных доказательной медицины и практическом опыте автора, представляет клинические рекомендации по профилактике и лечению ВТЭО, связанных с акушерской и гинекологической практикой, на основе существующих руководящих принципов и мнений экспертов.

**Ключевые слова:** беременность, акушерство, венозная тромбоземболия, легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, профилактика, антикоагулянты, Цибор.

N.P. SHEN, Tyumen State Medical University, Department of Obstetrics, Gynaecology and Reanimatology with the course of Clinical and Laboratory Diagnosis

### PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Venous thromboembolic complications (VTEC) manifested as pulmonary embolism (PE) or deep vein thrombosis (DVT) are a serious and potentially fatal disease. Treatment and prevention of VTEC in obstetric practice is complicated by the need to take into account the condition of the fetus, as well as maternal risk factors in making tactical decisions. Despite the fact that the absolute VTEC indices in this population are small, obstetric-associated VTEC are an important cause of maternal morbidity and mortality. This problem is even more important in gynaecology. Based on the evidence-based medicine data and the author's practical experience, the article presents clinical recommendations on the prevention and treatment of VTEC related to obstetric and gynaecological practices based on existing guidelines and expert opinions.

**Keywords:** pregnancy, obstetrics, venous thromboembolism, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, prophylaxis, anticoagulants, Zibor.

**В**енозные тромбоземболии (ВТЭ), проявляющиеся в виде легочной эмболии (ЛЭ) или тромбоза глубоких вен (ТГВ), имеют место в 0,5–2,2 случаев на 1000 населения в зависимости от изучаемой популяции [1]. Среди женского населения риски ВТЭ выше, чем у мужчин, что связано с контрацепцией, беременностью, течением послеродового периода и гормонотерапией, в т.ч. локальной. Во время беременности риск ВТЭ увеличивается в 5–10 раз по сравнению с небеременными женщинами сопоставимого возраста [1, 2]. В период беременности факторами риска являются также наследственные и приобретенные нарушения коагуляции (инфекции, воспаление, ожирение, дегидратация и т.д.). Послеродовой период представляет еще более высокий риск [3], и в течение этого периода он увеличивается в 15–35 раз по сравнению с соответствующими по возрасту небеременными женщинами [1, 4, 5]. Ежедневный риск связанных с беременностью ВТЭ максимально проявляется в течение первых 3–6 нед. после родов [2–5]. После этого он быстро снижается, хотя небольшой остаточный риск может сохраняться в течение 12 нед. после родов [2, 6]. Несмотря на то что абсолютные пока-

затели ВТЭ являются низкими, ассоциированные с беременностью ВТЭ являются значимой причиной материнской заболеваемости [1, 7] и смертности [8, 9].

Лечение и профилактика связанных с беременностью ВТЭ являются сложной задачей из-за потенциального риска осложнений как со стороны плода, так и со стороны матери, что также усугубляется недостатком соответствующих исследований высокой степени доказательности. Отсутствие хорошего объема доказательных данных приводит к отсутствию согласованности и в рекомендациях. В 2016 г. вышло обновленное руководство по профилактике ВТЭО при беременности [1], в котором суммированы рекомендации Американского колледжа акушеров и гинекологов, Общества акушеров и гинекологов Канады, Британского королевского колледжа акушеров и гинекологов, а также данные из Австралии и Новой Зеландии. В первую очередь в них делается акцент на отказе от нефракционированного гепарина (НФГ) в пользу низкомолекулярных гепаринов (НМГ), которые являются предпочтительными в сравнении с другими антикоагулянтами при отсутствии противопоказаний. В связи с предстоящими оперативными родами рекомендуется отказаться от

нейроаксиальной блокады в течение 10–12 часов после последней профилактической дозы НМГ или начать вмешательство через 24 часа после последней терапевтической дозы препарата, а также рекомендуется введение очередной дозы НМГ не ранее 2 часов после удаления эпидурального катетера. В случае естественных родов назначать антикоагулянты можно не ранее 4–6 часов после родоразрешения.

При формировании рекомендаций относительно необходимости профилактики группа авторов упомянутых выше рекомендаций [1] использовала порог риска в размере 3% и более для профилактики до родов и аналогичный для послеродовой профилактики [1, 10]. Между тем после анонимного голосования авторов были установлены более высокие возможные пороги рисков для начала профилактики. Важно отметить, что даже в готовом документе имеет место несогласованность между авторами в их пороге риска для рекомендаций по профилактике.

В рекомендациях по лечению острого ВТЭО во время беременности также указано на отсутствие крупных исследований, посвященных безопасности и эффективности терапии. Данные, полученные на небеременных пациентах, не могут быть в полной мере экстраполированы на акушерскую когорту, тем более обычно в исследовании включаются лица обоего пола [11]. У пациентов с острым ТГВ рекомендуется амбулаторное лечение, если пациент чувствует себя достаточно хорошо, чтобы лечиться дома (например, не имеет серьезных симптомов или сопутствующих заболеваний), и имеет хорошие условия жизни, сильную поддержку со стороны семьи или друзей, доступ к телефону и способности быстро вернуться в больницу, если ухудшится состояние [11]. Между тем безопасность лечения ТГВ дома, даже у небеременного населения, остается неясна. Были разработаны правила прогнозирования для выявления небеременных пациентов с острым ТГВ, которые могут быть отобраны для амбулаторного лечения [11, 12], вместе с тем для беременных женщин рекомендуется стационарное лечение хотя бы в течение первых дней после постановки диагноза.

Данные консенсусной группы [1] рекомендуют начинать лечение ВТЭО 1-кратной или 2-кратной суточной дозой в терапевтических целях, но в настоящее время также не достаточно доказательств в пользу режима одной дозы. При состоявшемся осложнении также рекомендуется применять НМГ дважды в день в течение 8–12 нед., после чего требуется рассмотреть возможность перехода к 1-кратному введению в сутки. В случае ЛЭ, осложненной шоком, рекомендуется начинать лечение с НФГ внутривенной инфузией, но нет четких границ для перехода с инфузии на подкожное введение и на смену НФГ на НМГ.

В Российских клинических рекомендациях, вышедших в 2014 г. [13], противоречий меньше и прослеживается отчетливый акцент на верификацию рисков и профилактику. Так, в них указано, что в период планирования беременности всем женщинам необходимо проводить документированную оценку факторов риска, а затем повторно в случае госпитализации женщины по любым причинам или

при ее отсутствии после родоразрешения. В связи с этим данный тип рекомендаций основан лишь на клиническом опыте. В Российских клинических рекомендациях большое внимание также уделяется перенесенным ВТЭО в анамнезе, между тем данная когорта вполне изучена и осторожность специалистов в этом отношении несомненна. В то же время наследственные тромбофилии и другие полиморфизмы генов гемостаза наиболее часто манифестируют клинической симптоматикой тромбозов и эмболий именно во время беременности, не давая о себе знать ранее, но приводя порой к тяжелым последствиям как для матери, так и для новорожденного [14, 15]. В связи с этим в Российском протоколе [13] при наличии тромбофилии и ВТЭО в анамнезе или при наличии ВТЭО у родственников первой линии рекомендуется начать профилактику сразу при подтверждении факта наступления беременности и проводить ее в течение беременности, родов и 6 нед. спустя. В период родов при наличии кровотечения (кровянистых выделений из половых путей) при угрозе преждевременных родов, в случае если пациентка применяла антагонисты витамина К, рекомендуется перейти на НМГ или НФГ. При угрозе преждевременных родов также не рекомендуется отмена НМГ, в крайнем случае возможен переход на НФГ как на препарат с более коротким временем полувыведения. Он же рекомендуется и в случае высокого риска кровотечения в комплексе с компрессионным трикотажем и перемежающейся пневмокомпрессией. Единственным противопоказанием для НМГ и НФГ является плановое кесарево сечение с регионарным методом анестезии, за 24 часа перед которым необходимо отменить лечебную дозу НМГ и за 12 – профилактическую.

Профилактика ВТЭО также используется и при вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ). Российский протокол [13] рекомендует тем не менее не применять профилактику рутинно. У пациенток высокого риска ВТЭО рекомендуется консультирование гематолога и совместное ведение. Исключением является синдром гиперстимуляции яичников средней и тяжелой степени, в связи с развитием которого рекомендуется проводить профилактику ТЭО в течение 3 месяцев после разрешения синдрома. Также отмечают, что частота и риски ВТЭО при реализации ВРТ не изучены [16]. Последние исследования показали, что риски ТЭО при неудаче ВРТ четко не определены, в то время как при состоявшейся беременности они значительно выше. Так, были проанализированы истории 661 женщины, прошедших 1518 неудачных и 318 успешных циклов стимуляции яичников. События ВТЭ произошли в 1,3% неудачных циклов по сравнению с 9,4% успешных циклов (OR 0,14; 95% ДИ 0,02–1,02) [17]. Таким образом, успешная беременность при ВРТ является фактором повышенного риска ТЭО и требует индивидуального учета угроз, динамического наблюдения и консультирования.

В гинекологии показания к назначению профилактических и лечебных доз антикоагулянтов практически не отличаются от других пациентов [1, 13]. Исключение составляют гинекологические пациентки с онкологической патологией, у которых риски существенно возрастают. Между тем гетерогенность онкологических пациентов,

обычно рассматриваемых в контексте рисков и реализации ВТЭО, часто не позволяет составить впечатление именно о женщинах с онкологическими заболеваниями репродуктивных органов. Несколько лучше ситуация с доброкачественными новообразованиями. В 2015 г. была опубликована статья о профилактике ТЭО у женщин с доброкачественными новообразованиями репродуктивных органов. Авторы исследования провели слепое рандомизированное контролируемое исследование, в которое были включены женщины из групп с умеренным и высоким риском развития ВТЭ после доброкачественной гинекологической хирургии. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1 в параллельных группах, в которых пациентки в течение 7 суток либо получали 3500 МЕ подкожного бемипарина, либо не получали. У всех проведена стандартная регидратация и даны рекомендации по активизации после оперативного лечения. Участников наблюдали в течение 7 дней в стационаре и 30 дней после операции для верификации ВТЭ, что было подтверждено доплеровским ультразвуком, магнитно-резонансной томографией или компьютерной томографической легочной ангиографией в соответствии с типом ВТЭ. Преимущество бемипарина с контролем оказалось статистически значимым в отношении как ТГВ, так и ЛЭ.

Сравнительно недавнее появление бемипарина на российском рынке не позволяет сделать заключение о его преимуществах и недостатках в акушерской и гинекологической практике на большом клиническом материале, между тем бемипарин является НМГ новой генерации и требует новых исследований и доказательств своих преимуществ. Препарат имеет среднюю молекулярную массу 3,6 кДа, причем 74,6% фракций имеет массу 2–6 кДа, а доля гепариновых фракций с массой выше 6 кДа намного ниже, чем у других НМГ. Таким образом, бемипарин, обладая наименьшей молекулярной массой из всех используемых сегодня НМГ, способен минимизировать риск кровотечений, что является преимуществом именно в акушерской практике [18]. Биодоступность бемипарина, как и у остальных НМГ, очень высокая и после подкожного введения достигает 96%. В наблюдательном клиническом исследовании [19] были изучены осложнения и исходы беременности у 57 женщин, получавших бемипарин или тинзапарин. Особенностью было наличие в анамнезе пациенток тромбофилий, материнского плацентарного синдрома,

тромбозов глубоких вен. Использование НМГ в профилактических и лечебных дозах во всех случаях оказалось безопасным и улучшало течение беременности.

Результаты профилактики ТЭО бемипарином в акушерстве также сравнивали с эноксапарином [20]. ВТЭО наблюдалась у 1 (0,042%) женщины в группе бемипарина, двух (0,085%) женщин в группе эноксапарина и у 9 (0,384%) женщин в контрольной группе ( $p = 0,017$ ). Регрессионный анализ показал, что у женщин с бемипарином ( $OR = 0,106$ , 95% ДИ = 0,013–0,838) и эноксапарином ( $OR = 0,226$ , 95% ДИ = 0,049–1,049) были более низкие риски развития ВТЭ, чем в контроле. Неблагоприятные события в группе эноксапарина включали развитие гематомы и расхождение швов. Ничего из этого не произошло в группе бемипарина.

В гинекологии также появились сообщения об эффективности и безопасности бемипарина. В хирургии доброкачественных образований репродуктивных органов у женщин в общей сложности 387 участников были рандомизированы в группу бемипарина и 387 – в группу без вмешательства. Частота симптоматических ВТЭ (тромбоз глубоких вен и легочная эмболия) была ниже (0/377) у участников, получавших бемипарин, чем у тех, кто не получал фармакологического вмешательства (12/380, 3,2%, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,002–0,6). Логистический регрессионный анализ показал значительные ассоциации между ВТЭО и неподвижностью (отношение шансов [OR] 7,1, 95% CI 1,3–36,2), варикозным расширением вен ( $OR 16,8$ , 95% CI 3,1–76,2) и тромбофилией ( $OR 39,3$ ; 95% CI 1,5–1006,7). Не было никаких серьезных кровотечений или побочных эффектов, связанных с использованием бемипарина [21].

В 2018 г. нами проведено продольное когортное исследование эффективности и безопасности тромбопрофилактики у 63 женщин. В группу бемипарина (препарат Цибор) вошли 40 женщин с оперативным лечением доброкачественных новообразований репродуктивных органов. В группу сравнения вошли 8 пациенток с аналогичными операциями, которым проведена тромбопрофилактика НФГ, у 15 пациенток выполнено профилактическое введение эноксапарина. Распределение по методу профилактики было случайным. Все пациентки были сопоставимы по особенностям преморбидного фона, характеру вмешательств (для оценки особенностей и рисков использована шкала CAPRINI), при этом в исследовании не приняло участия ни одной пациентки с генетической тромбофилией, личным и семейным анамнезом ВТЭ (табл. 1). Дозы гепаринопрофилактики рассчитывались исходя из имеющихся рисков и массы тела.

Всем пациенткам после оперативного вмешательства были рекомендованы нефармакологические методы профилактики ТЭО: ранняя активизация и компрессионный трикотаж; время активных движений конечностями и срок применения компрессионного трикотажа были сопоставимы (табл. 2).

**Таблица 1. Характер преморбидного фона и оперативного вмешательства, n = 63**

Характер преморбидного фона и оперативного вмешательства	Группы сравнения			Уровень значимости (p)
	Бемипарин (n = 40)	Гепарин (n = 8)	Эноксапарин (n = 15)	
Наличие варикозных вен, %	27	50	20	0,53
Индекс массы тела более 25 кг/м <sup>2</sup> , %	20	25	20	
Лапароскопическое вмешательство (длительностью более 45 мин), %	28	13	46	
Хронические воспалительные заболевания в стадии ремиссии, %	25	12	14	

**Таблица 2. Нефармакологические методы профилактики ТЭО**

Нефармакологические методы профилактики ТЭО	Группы сравнения			Уровень значимости (p)
	Бемипарин (n = 40)	Гепарин (n = 8)	Эноксапарин (n = 15)	
Время до начала активных движений в конечностях, часы	6 [5, 8]	6 [5, 9]	7 [5, 8]	0,7
Время ношения компрессионного трикотажа, часы	46 [45, 47]	44 [43, 47]	45 [44, 47]	0,2

Участников наблюдали в течение 7 дней в стационаре и 30 дней после операции. Оценивались внешний вид мест инъекций, состояние послеоперационных швов и вен нижних конечностей методом доплерографии. Сравнение результатов лечения показало, что в группе гепарина у 4 пациенток (50%) отмечались гематомы в месте инъекций, в то же время в группе бемипарина гематома отмечена в одном случае (2,5%), в группе эноксапарина – в двух (13,3%).

Описанные ранее в литературе расхождения швов не выявлены, между тем в группе гепарина в одном случае отмечено промокание повязки кровью (12,5%), что потребовало ее смены. В группе эноксапарина и бемипарина перевязки выполнены по плану. Таким образом, по соотношению неблагоприятных инцидентов бемипарин продемонстрировал лучшие качества, что, на наш взгляд, может способствовать не только безопасности, но и комплаентности к лечению со стороны пациентов. Препарат Цибор подтвердил свою селективность, направленную на минимизацию кровотечений, и может быть рекомендован как препарат выбора для пациенток как акушерского, так и гинекологического профиля.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

**ЛИТЕРАТУРА**

- Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41: 92–128. Published online 2016 Jan 16. doi: 10.1007/s11239-015-1309-0.
- Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008; 6: 632–637. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02921.x.
- Kotaska A. Postpartum venous thromboembolism prophylaxis may cause more harm than benefit: a critical analysis of international guidelines through an evidence-based lens. *BJOG*. 2018 Mar 7. doi: 10.1111/1471-0528.15150.
- Bain E, Wilson A, Toher R, Gates S, Davis LJ, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 11; (2): CD001689. doi: 10.1002/14651858.CD001689.pub3.
- Lindqvist PG, Bremme K, Hellgren M. Working Group on Hemostatic Disorders (Hem-ARG), Swedish Society of Obstetrics and Gynecology. Efficacy of obstetric thromboprophylaxis and long-term risk of recurrence of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Jun; 90(6): 648–53. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01098.x. Epub 2011 Apr 15.
- Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium -- a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198: 233.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.08.041.
- Wik HS, Jacobsen AF, Sandvik L, Sandset PM. Prevalence and predictors for post-thrombotic syndrome 3 to 16 years after pregnancy-related venous thrombosis: a population-based, cross-sectional, case-control study. *J Thromb Haemost*. 2012; 10: 840–847. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04690.x.
- Rossignol M, Morau E, Dreyfus M. Maternal death by venous thromboembolic disease. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2017 Dec; 45(12S): S31-S37. doi: 10.1016/j.gofs.2017.10.011. Epub 2017 Nov 21.
- Devis MP, Knuttinen G. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017 Dec; 7(Suppl 3): S309–S319.
- Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism: 'TIPPS' for risk stratification. *Hematology*. 2014; 2014: 387–392.
- Kearon C, Akl EA, Comerota A, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR, American College of Chest Physicians. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl): e419S–e5494S.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, et al. Authors/Task Force Members ESC. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) – Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2014; 35: 3033–3073.
- Сухих Г.Т., Филиппов О.С., Беолкриницкая Т.Е. с соавт. Профилактика венозных тромбозов и осложнений в акушерстве и гинекологии. *Российские клинические рекомендации (протокол)*. М., 2014, 32 с. /Сухих Г.Т., Филиппов О.С., Беолкриницкая Т.Е., et al. Prevention of venous thromboembolic complications in obstetrics and gynaecology. Russian clinical guidelines (protocol). Moscow, 2014, 32 p.
- Härtel C, König I, Köster S, Kattner E, Kuhls E, Küster H, Möller J, Müller D, Kribs A, Segerer H, Wieg C, Herting E, Göpel W. Genetic polymorphisms of hemostasis genes and primary outcome of very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006 Aug; 118(2): 683–9.
- Cao Y, Zhang Z, Xu J, Yuan W, Wang J, Huang X, Shen Y, Du J. The association of idiopathic recurrent pregnancy loss with polymorphisms in hemostasis-related genes. *Gene*. 2013 Nov 10; 530(2): 248–52. doi: 10.1016/j.gene.2013.07.080. Epub 2013 Aug 14.
- Grandone E, Villani M. Assisted reproductive technologies and thrombosis. *Thromb Res* 2015 Feb; 135 Suppl 1: S44–5. doi: 10.1016/S0049-3848(15)50441-6. Epub 2015 Feb 9.
- Villani M, Favuzzi G, Totaro P, Chinni E, Vecchione G, Vergura P, Fischetti L, Margaglione M, Grandone E. Venous thromboembolism in assisted reproductive technologies: comparison between unsuccessful versus successful cycles in an Italian cohort. *J Thromb Thrombolysis*. 2018 Feb; 45(2): 234–239. doi: 10.1007/s11239-017-1584-z.
- Стуров Н.В. Использование бемипарина в акушерстве. *Трудный пациент*, 2013. Электронный ресурс: <http://t-pacient.ru/articles/7868/>. Дата обращения: 01.07.2018. / Sturov NV. Use of bemiparin in obstetrics. *Journal Trudny Patsient*, September, 2013, Electronic resource: <http://t-pacient.ru/articles/7868/>. Accessed date: 01.07.2018.
- Santamaria A, Vila J, Marco A, et al. Clinical management using low-molecular-weight heparin (LMWH) in pregnant women with thrombophilia, thromboembolic disease (DVT) or thrombophilia-related maternoplacental syndrome: experience in one center. *J Thromb Haemost*. 2007; 5 Suppl. 2: P-W-587.
- Alalaf SK, Jawad RK, Muhammad PR, Ali MS, Al Tawil NG. Bemiparin versus enoxaparin as thromboprophylaxis following vaginal and abdominal deliveries: a prospective clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Mar 28; 15: 72. doi: 10.1186/s12884-015-0515-2.
- Alalaf SK, Jawad AK, Jawad RK, Ali MS, Al Tawil NG. Bemiparin for thromboprophylaxis after benign gynecologic surgery: a randomized clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2015 Dec; 13(12): 2161–7. doi: 10.1111/jth.13164. Epub 2015 Oct 31.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:**

**Шень Наталья Петровна** – д. м. н., профессор, главный анестезиолог-реаниматолог Тюменской области, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики Тюменского государственного медицинского университета



# БЕМИПАРИН ЦИБОР®

## Современный выбор для профилактики венозной тромбоземболии<sup>1</sup>

- Удобство применения  
в клинической практике<sup>1</sup>
- Оптимальный  
фармакологический  
профиль<sup>2</sup>
- Выраженный  
анти тромботический эффект.  
Минимальный риск развития  
кровотечений<sup>2</sup>



1. Инструкция по применению препарата Цибор® 2500 - ЛСР-004369/09 с изменениями от 01.12.2015, и препарата Цибор® 3500 - ЛСР-004370/09 с изменениями от 08.12.2015.  
2. Pharmacother 2003; 4(9):1551-61

### \* Краткая инструкция по применению препарата Цибор®:

**Показания к применению:** профилактика тромбоземболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбоземболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоземболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или продуктам переработки органов свиней; подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе; активные кровотечения и нарушение свертываемости крови; тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы; травмы или оперативные вмешательства в области центральной нервной системы, органов зрения и слуха; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении; острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит; органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции). **Побочное действие:** частота побочных эффектов при назначении бемипарина натрия соответствует сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции. Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоземболических осложнений в травматологии и ортопедии (утверждены на совещании экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации флебологов России 20.05.2015), Журнал "Флебология", том 9, выпуск 2,4.2015. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Цибор® 2500 - ЛСР-004369/09 с изменениями от 01.12.2015 и препарата Цибор® 3500 - ЛСР-004370/09 с изменениями от 08.12.2015.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10. БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.

Тел: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>

Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.

RU\_ZIB-01-2017. Утверждено в печать 07.2017 Реклама

 **БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

# ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФИТОТЕРАПИИ

## ПРИ МОЧЕВЫХ КАМНЯХ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА

Одной из наиболее часто встречающихся форм мочекаменной болезни является фосфатный (инфекционного генеза) уролитиаз. Камни инфекционного генеза, как правило, рецидивируют, и пациенты с указанной формой – очень сложная категория больных мочекаменной болезнью, требующих постоянного наблюдения. Оно предполагает не только систематическое обследование, но и комплексное лечение. Целью исследования явилось определение влияния Фитолизина на инфекционно-воспалительный процесс и состояние обмена камнеобразующих веществ у пациентов с фосфатным (инфекционного генеза) уролитиазом.

**Материалы и методы.** Обследовали 55 больных рецидивным фосфатным (инфекционного генеза) уролитиазом – 37 женщин и 18 мужчин в возрасте 31–68 лет. По данным биохимических методов обследования функциональное состояние печени и почек больных было в норме. В общем клиническом анализе мочи определяли лейкоцитурию у всех больных и в подавляющем большинстве случаев – кристаллурию фосфатов и трипельфосфатов. Бактериологический анализ мочи выявил бактериурию у всех больных. Диагностировали уреазопродуцирующие штаммы *Ps. aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*: титр составил от  $10^4$  до  $10^6$  КОЕ/мл. Подавляющая часть биохимических тестов выполнялась с помощью наборов химреактивов и автоматического анализатора «Labsystems», общий анализ мочи – на аппарате «Aution max Ax-4280» ис помощью световой микроскопии, бактериологический анализ мочи – общепринятым стандартным методом. Статистический анализ данных проводили с помощью t-критерия Стьюдента и результаты считали достоверными при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Препарат применяли по 1 чайной ложке, разведенной в полстакана подслащенной воды, 3 раза в сутки после еды. Длительность 1 курса лечения Фитолизином колебалась в пределах 1–2 месяцев. Кроме Фитолизина, всем больным назначали диету, ограничивающую потребление citrusовых, сухофруктов и продуктов с высоким содержанием камнеобразующих веществ или их предшественников, и прием жидкости не менее 2 л/сут. Влияние препарата на организм больных оценивали по 15 биохимическим показателям крови и мочи и по 3 показателям общего клинического анализа мочи. У больных с лейкоцитурией до 70 лейкоцитов в п/зр происходило ее снижение до 20–40 лейкоцитов в п/зр.

**Результаты.** У больных с лейкоцитурией до 70 лейкоцитов в п/зр происходило ее снижение до 20–40 лейкоцитов в п/зр. Отмечено снижение рН мочи с  $6,75 \pm 0,29$  до  $6,44 \pm 0,18$  в 72,7% наблюдений. Кристаллурия фосфатов сохранялась, но превалировала кристаллурия кальция фосфатов (а не трипельфосфатов). Почечная экскреция мочевой кислоты увеличилась с  $3,88 \pm 0,14$  до  $4,46 \pm 0,23$  ммоль/сут в 83,6% случаев.

**Выводы.** Установлено, что при применении Фитолизина функциональное состояние печени и почек оставалось в пределах нормы, без изменений. Выявлено уменьшение активности инфекционно-воспалительного процесса в мочевой системе. Не обнаружено влияния на метаболизм калия, натрия, кальция, неорганических фосфатов. Выявлено повышение почечной экскреции мочевой кислоты.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, камни инфекционного генеза, консервативное лечение, инфекционно-воспалительный процесс, камнеобразующие вещества, экскреция мочевой кислоты.

O.V. KONSTANTINOVA, E.K. YANENKO, M.Yu. PROSYANNIKOV, M.I. KATIBOV

Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of Russia

### EXPERIENCE IN USING PHYTOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF INFECTION-INDUCED URINARY STONES

The phosphate (infection-induced) urolithiasis is one of the most common forms of urinary stone disease. Infection-induced urinary stones usually recur, and patients with this form is a very complicated category of patients with urolithiasis that requires constant monitoring. It involves not only a systematic examination, but also a comprehensive treatment. The study was aimed at evaluating the effect of phytolysin on the infectious inflammatory process and the metabolic stone-forming condition in patients with phosphate (infection-induced) urolithiasis.

**Materials and methods.** We examined 55 patients with recurrent phosphate (infection-induced) urolithiasis – 37 women and 18 men, age range 31–68 years. The biochemical examination showed that the functional state of the liver and kidneys of patients was normal. The common urine examination showed leukocyturia in all patients and phosphate crystalluria and triphyl phosphates in the vast majority of cases. The bacteriological urine analysis detected bacteriuria in all patients. Urease-producing strains *Ps. aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* were identified: the titre was  $10^4$  to  $10^6$  CFU/ml. The overwhelming majority of biochemical tests were performed using chemistry kits and Labsystems automatic analyzer; the common urine examination was performed using Aution Max Ax-4280 device and light microscopy, the bacteriological urine analysis was made by the common standard method. Statistical data analysis was carried out using Student's t-test and the results were considered reliable at  $p$ -value  $\leq 0.05$ . The drug was used at a dose of 1 teaspoon diluted in half a glass of sweetened water, 3 times a day after meals. The duration of 1 course of treatment with phytolysin ranged from 1 to 2 months. In addition to phytolysin, all patients were prescribed a diet that limited intake of citrus fruits, dried fruits and foods with a high content of stone-forming substances or their precursors, and a water intake of at least 2 litres/day. The effect of the drug on the patient's condition was assessed using 15 blood and urine chemistry values and by 3 urine common examination values. The examination showed that 70 leukocytes per field in patients with leukocyturia decreased up to 20–40 leukocytes per field.

**Results.** The examination showed that 70 leukocytes per field in patients with leukocyturia decreased up to 20–40 leukocytes per field. Urine pH decreased from  $6.75 \pm 0.29$  to  $6.44 \pm 0.18$  in 72.7% of cases. Phosphate crystalluria persisted, but calcium crystallium phosphates (rather than triphyl phosphates) prevailed. Renal excretion of uric acid increased from  $3.88 \pm 0.14$  to  $4.46 \pm 0.23$  mmol/day in 83.6% of cases.

**Conclusions.** It was found that the use of phytolysin did not change the functional state of the liver and kidneys, which remained within the normal limits. The activity of the infectious-inflammatory process in the urinary system decreased. No effect on the metabolism of potassium, sodium, calcium, inorganic phosphates was detected. Renal excretion of uric acid was identified.

**Keywords:** urolithiasis, infection-induced stones, conservative treatment, infectious and inflammatory process, stone-forming substances, excretion of uric acid.

## ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь относится к широко распространенным заболеваниям, имеющим медико-социальную значимость [1, 2]. В настоящее время выделяют 5 его химических форм. Одной из наиболее часто встречающихся является фосфатный (инфекционного генеза) уролитиаз [3]. Камни инфекционного генеза, как правило, рецидивируют, и пациенты с указанной формой – очень сложная категория больных мочекаменной болезнью, требующих постоянного наблюдения [4]. Оно предполагает не только систематическое обследование, но и комплексное лечение, включающее диетические рекомендации и периодическое назначение определенных медикаментозных средств, поскольку состояние пациентов характеризуется непрерывно рецидивирующим инфекционно-воспалительным процессом. Одним из основных путей лечения и метафилактики камней у вышеназванных больных считают воздействие антибактериальными препаратами на мочевую микрофлору с целью эрадикации возбудителя или снижения его титра [5, 6]. Однако у пациентов может выявляться устойчивость мочевой микрофлоры к большому ряду антибиотиков. Также не всем больным, в силу ряда объективных и субъективных причин, можно назначить антибактериальные средства. Известно, что камни инфекционного генеза чаще встречаются у женщин, чем у мужчин [7, 8], и при ведении пациентов женского пола – при необходимости назначения длительных или неоднократных курсов противовоспалительной терапии – предпочтение следует отдать препаратам растительного происхождения. Они служат альтернативой в таких ситуациях. Несмотря на то что антибактериальное воздействие – основное этиологическое консервативное лечение таких больных, патогенетическая связь мочекаменной болезни с окислительным стрессом, ожирением, гипергликемией и другими обуславливает целесообразность коррекции и этих нарушений у пациентов с уролитиазом [9–12]. Нередко комбинированные препараты растительного происхождения имеют сложный состав и множество эффектов, в том числе антиоксидантный, гипогликемический [13]. Важно подчеркнуть, что препараты из этой группы обладают меньшим спектром побочных действий и противопоказаний. Фитолизин (производитель Herbol Wrocław, Польша) – один из таких препаратов. 100 г пасты Фитолизина содержит 67,2 г экстракта смеси золотарника травы, хвоща полевого травы, горца птичьего травы, пырея корневища, шелухи лука, березы листьев, пажитника семян, петрушки корня, любистока корня, эфирные масла: апельсина масло (0,15 г), шалфея масло (1 г), мяты перечной травы масло (0,5 г), сосны обыкновенной масло (0,2 г) и вспомогательные вещества (агар-агар, ванилин, глицерин, пшеничный крахмал) [14].

*Золотарника трава.* В состав травы входят органические кислоты, фенольные соединения, фенолкарбоновые кислоты и их производные, флавоноиды (рутин, кверцетин и др.), кумарины, эфирное масло, аминокислоты, сахара, липофильные вещества, дитерпены, большое количе-

ство тритерпеновых сапонинов. Растение обладает сильным мочегонным действием, повышает pH мочи. При этом, наряду с мочегонным, проявляет противовоспалительное и сильное антибактериальное действие.

*Хвоща полевого трава.* Состав: основные действующие вещества сырья – флавоноиды, производные апигенина, лютеолина, кемпферола, кверцетина; соединения кремниевой кислоты, фенолкарбоновые кислоты, дубильные вещества. Хвощевой обладает противовоспалительными, антисептическими, вяжущими, мочегонными свойствами. Имеет дезинтоксикационное действие.

*Горца птичьего трава.* Надземная часть растения содержит флавоноиды, витамины А, С, Е, К, кумарины, сапонины, дубильные вещества, органические кислоты, эфирные масла, макро- и микроэлементы, соединения кремниевой кислоты, пектин. Оказывает противомикробное, вяжущее и противовоспалительное действие. Обладает мочегонным эффектом.

*Пырея корневища.* Состав: корневища содержат жирные и эфирные масла, кремниевые и органические кислоты (молочную, яблочную), моно- и полисахариды, камеди и слизи, гликозиды, сапонины, каротин, аскорбиновую кислоту, инозит, белки и аминокислоты, макро- и микроэлементы (К, Mg, Fe, Mn, Na, Ca, Zn). Оказывает противовоспалительное, мочегонное, антисептическое, обезболивающее действие.

***Камни инфекционного генеза, как правило, рецидивируют, и пациенты с указанной формой – очень сложная категория больных мочекаменной болезнью, требующих постоянного наблюдения. Оно предполагает не только систематическое обследование, но и комплексное лечение, включающее диетические рекомендации и периодическое назначение определенных медикаментозных средств***

*Шелуха лука.* Луковая шелуха очень богата биологически активными веществами. В нее входят витамины (А, Е, С, РР, группы В и др.), фитонциды, флавоноид кверцетин, соли калия, фосфора, железа, кальция, магния. Содержит йод, цинк. Обладает противомикробными, противовоспалительными, спазмолитическими, антиоксидантными свойствами.

*Березы листья.* Листья березы содержат эфирные масла, витамины, спиртосодержащие компоненты, флавоноиды и сапонины, дубильные и смолистые вещества. Молодые листья березы оказывают мочегонное, противовоспалительное, бактерицидное, противовирусное, антигрибковое, обезболивающее, антиоксидантное действие. Также применяют их при подагре.

*Пажитника семена.* Семена характеризуются высоким содержанием насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, фитостеролов, танинов, флавоноидов, сапонинов, макро- и микроэлементов: кальция, магния, калия, железа, цинка, натрия, фосфора. В них содержится аскорбиновая кислота, ретинол и витамины группы В. Семена стимулируют выработку инсулина, оказывают

гипогликемическое действие, способствуют снижению избыточной массы тела.

**Петрушки корень.** Корнеплод содержит протеины, органические кислоты, моно- и дисахариды, флавоноиды, бета-каротин, дубильные соединения. В состав входят макро- и микроэлементы: магний, фосфор, железо, кальций, калий, селен. Корень обладает мочегонным и противовоспалительным действием. Снижает концентрацию глюкозы в сыворотке крови. Стимулирует синтез пищеварительных ферментов.

**Любисток корень.** В корнях содержатся такие вещества, как лецитин, фурукумарины, фалькариндиол, органические кислоты, в том числе уксусная, бензойная, соли калия, смола, камедь, сахара, флавоноиды. Обладает мочегонным, спазмолитическим и анальгезирующим действием, а также противогрибковой активностью и усиливает действие некоторых антибиотиков [13, 14].

**Цель исследования.** Определить влияние Фитолизина на инфекционно-воспалительный процесс и состояние обмена камнеобразующих веществ у пациентов с фосфатным (инфекционного генеза) уролитиазом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 55 больных рецидивным фосфатным уролитиазом – 37 женщин и 18 мужчин в возрасте 31–68 лет. По данным биохимических методов обследования сывороточное содержание мочевины и креатинина, клиренс эндогенного креатинина были в норме. В функциональном состоянии печени по показателям активности трансаминаз АСТ и АЛТ, сывороточной концентрации общего билирубина, общего белка и их фракций особенностей не обнаружено. В общем клиническом анализе мочи определяли лейкоциты от 35 до количества, покрывающего все поле зрения, и в подавляющем большинстве случаев (у 87% больных) – кристаллурцию кальция фосфатов и трипельфосфатов.

**Таблица 1.** Функциональное состояние печени и почек у больных фосфатным уролитиазом при применении Фитолизина

Биохимический показатель: крови (ммоль/л)	Среднее значение показателя		p
	До лечения	После лечения	
Креатинин крови	0,105 ± 0,004	0,103 ± 0,003	0,336
Мочевина крови	6,64 ± 0,32	6,58 ± 0,41	0,658
Клиренс эндогенного креатинина (мл/мин)	80,1 ± 7,9	81,4 ± 8,3	0,714
Общий белок крови	77,2 ± 2,4	75,9 ± 6,1	0,618
Альбумины крови	47,2 ± 5,1	45,4 ± 3,6	0,412
Общий билирубин крови	16,8 ± 2,2	15,6 ± 3,1	0,597
Прямой билирубин	4,3 ± 1,4	4,5 ± 0,8	0,462
АСТ	26 ± 3,3	27 ± 2,2	0,631
АЛТ	31 ± 4,7	30 ± 3,9	0,683

Бактериологический анализ мочи выявил бактериурию у всех больных. Диагностировали уреазопродуцирующие штаммы *Ps. aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*: титр составил от  $10^4$  до  $10^6$  КОЕ/мл. Подавляющая часть биохимических тестов выполнялась с помощью наборов химреактивов и автоматического анализатора «Labsystems», общий анализ мочи – на аппарате «Aution max Ax-4280» и с помощью световой микроскопии, бактериологический анализ мочи – общепринятым стандартным методом. Показанием к назначению Фитолизина служили жалобы пациентов на недомогание, периодическое повышение температуры тела до 37,1–37,2 °С и лейкоцитурия при отсутствии чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам или после курса терапии антибиотиками, проведенного ранее, в течение этого же года. Длительность 1 курса лечения Фитолизином колебалась в пределах 1–2 месяцев. Препарат применяли по 1 чайной ложке, разведенной в полстакана теплой подслащенной воды, 3 раза в сутки после еды. Кроме Фитолизина, всем больным назначали диету, ограничивающую потребление цитрусовых, сухофруктов (из-за их подщелачивающего мочу действия) и продуктов с высоким содержанием камнеобразующих веществ или их предшественников (оксалатов, неорганических фосфатов, пуринов), и прием жидкости не менее 2 л/сут [3]. Статистический анализ данных проводили с помощью t-критерия Стьюдента и результаты считали достоверными при уровне значимости  $p \leq 0,05$  [15].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние препарата на организм больных оценивали по 15 биохимическим показателям крови и мочи и по 3 показателям общего клинического анализа мочи: pH, количеству лейкоцитов и кристаллурии с определением ее типа. Установлено, что при применении препарата функциональное состояние печени и почек оставалось в пределах нормы, без изменений (табл. 1).

При анализе воздействия на показатели обмена литогенных веществ не обнаружено влияния на метаболизм калия, натрия, кальция, неорганических фосфатов. Выявлено повышение почечной экскреции мочевой кислоты с  $3,88 \pm 0,14$  до  $4,46 \pm 0,23$  ммоль/сут в 83,6% случаев. Отмечено снижение pH мочи с  $6,75 \pm 0,29$  до  $6,44 \pm 0,18$  в 72,7% наблюдений (табл. 2).

Несмотря на то что в инструкции к препарату указано на подщелачивающее мочу действие Фитолизина, полученный эффект вполне объясним его сочетанным воздействием [14], приводящим к уменьшению активности инфекционно-воспалительного процесса, вызванного уреазопродуцирующей микрофлорой, и вследствие этого к подкислению мочи. Кристаллурия фосфатов сохранялась, но превалировала кристаллурия кальция фосфатов (а не трипельфосфатов), что также свидетельствует о снижении pH мочи [16, 17]. С большой вероятностью можно предположить уменьшение ее степени, поскольку точно количественно кристаллурцию определить не представилось возможным. Необходимо отметить, что появления

**Таблица 2. Влияние Фитолизина на состояние обмена литогенных веществ у пациентов с фосфатной формой мочекаменной болезни**

Биохимический показатель: крови (ммоль/л) мочи (ммоль/сут)	Среднее значение показателя		p
	До лечения	После лечения	
Мочевая к-та крови	0,421 ± 0,026	0,426 ± 0,019	0,712
Мочевая к-та мочи	3,88 ± 0,14	4,46 ± 0,23	0,041
pH мочи (лог. ед.)	6,75 ± 0,29	6,44 ± 0,18	0,033
Калий мочи	53,8 ± 5,2	56,6 ± 6,8	0,437
Натрий мочи	202,5 ± 12,3	204,7 ± 13,78	0,941
Кальций мочи	5,71 ± 0,36	5,98 ± 0,51	0,258
Фосфор мочи	25,8 ± 2,4	26,4 ± 4,6	0,538

кристаллов фосфатов и трипельфосфатов на фоне терапии Фитолизином у пациентов без кристаллурии на начало лечения не обнаружено. Также ни у одного пациента не диагностирована кристаллурия другого типа. У больных с лейкоцитурией до 70 лейкоцитов в п/зр произошло ее снижение до 20–40 лейкоцитов в п/зр.

Побочных явлений при приеме препарата не наблюдали, кроме трех случаев возникновения болей в эпигастриальной области, которые исчезли после его отмены.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующие выводы.

1. Паста Фитолизин благодаря комплексному действию трав уменьшает активность инфекционно-воспалительного процесса в мочевой системе.
2. Паста Фитолизин может применяться как в виде монотерапии у пациентов с инфекционно-воспалительным процессом в мочевой системе при отсутствии чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам, так и в составе комплексной терапии после курса антибактериальных препаратов.
3. Паста Фитолизин повышает почечную экскрецию мочевой кислоты.
4. Комбинированный препарат растительного происхождения Фитолизин паста обладает высоким профилем безопасности: не оказывает отрицательного влияния на функциональное состояние печени и почек и не влияет на состояние обмена камнеобразующих веществ у больных уролитиазом: натрия, кальция, неорганических фосфатов.
5. Паста Фитолизин показана для лечения больных с фосфатной (инфекционного генеза) формой мочекаменной болезни.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002–2014 гг. по данным официальной статистики. Экспериментальная и клиническая урология, 2016. 4–12./ Kaprin AD, Apolikhin OI, Sivkov AV, Solntseva TV, Komarova VA. Analysis of uronephrological morbidity and mortality in the Russian Federation in 2002 - 2014 according to official statistics. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya*, 2016. 4–12.
2. Yasui T, Ando R, Okada A, Tozawa K, Iguchi M, Kohri K. Epidemiology of urolithiasis for improving clinical practice. *Hinyokika Kyo*, 2012. 58, 12. 697–701.
3. C. Türk, T. Knoll, A. Petrik, K. Sarica, A. Skolarikos, M. Straub, C. Seitz. Guidelines on Urolithiasis. *European Association of Urology*, 2016.
4. Константинова О.В. Прогнозирование и принципы профилактики мочекаменной болезни. Дисс. докт. мед. наук. М., 1999. 2 с. /Konstantinova OV. Prediction and principles of prevention of urolithiasis. Diss. of MD. M., 1999. 2 p.
5. Яненко Э.К., Константинова О.В., Акулин С.М. Коралловидный нефролитиаз: методы оперативного лечения, осложнения и их профилактики. Урология, 2009, 6: 62–67. / Yanenko EK, Konstantinova OV, Akulin SM. Dendritic nephrolithiasis: methods of surgical treatment, complications and their prevention. *Urology*, 2009, 6: 62–67.
6. Hesse AT, Tiselius H-G, Siener R et al. (Eds). *Urinary Stones, Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence*. 3rd edn. Basel S., Karger AG, 2009.
7. Pearle MS., Morgan MS.C. Medical management of renal stones. *The BMJ* 2016. 352–364.
8. Pearle MS, Lotan Y. Urinary lithiasis: etiology, epidemiology and pathogenesis. *Campbell-Walsh Urology*, ninth edition; under general supervision Alan J. Wein. – Philadelphia, PA, 2007. 2. 1363–1392.
9. His RS, Spieker AJ, Stoller ML, Jacobs JrDR., Reiner AP, McClelland RL et al. Coronary Artery Calcium Score and Association with Recurrent Nephrolithiasis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Urol*. 2016 April. 195(4 Pt 1). 971–976.
10. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA*, 2005. 293. 455.
11. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int*, 2005. 68. 1230.
12. Filgueiras Pinto RD, Almeida JR., Kang C., Rosa ML, Lugon JR. Metabolic syndrome and associated urolithiasis in adults enrolled in a community-based health program. *Fam Pract*. 2012. 24.
13. Wojcikowski K, Stevenson L, Leach D, Wohlmuth H, Gobe G. Antioxidant capacity of 55 medicinal herbs traditionally used to treat the urinary system: a comparison using a sequential three-solvent extraction process. *J. Altern Complement Med* 2007 Jan-Feb. 13. 1. 103–9.
14. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. 15-е изд., перераб., испр. и доп. М.: РИА «Новая волна»: Издатель Умеренков, 2008. 1206 с. /Mashkovskiy MD. Medicinal products. A guide for doctors. 15<sup>th</sup> ed., revised, corrected and added. M.: Novaya Volna RIA: Publisher Umerenkov, 2008. 1206 p.
15. Пакет компьютерных статистических программ SPSS./ SPSS computer statistical programs package.
16. Eisner BH, Goldfarb DS, Pareek G. Pharmacologic treatment of kidney stone disease. *Urol Clin North Am*, 2013. 40. 1. 21–30.
17. Hussain M, Rizvi SA, Askari H, Sultan G, Lal M, Ali B, Naqvi SA. Management of stone disease: 17 years experience of a stone clinic in a developing country. *J Pak Med Assoc.*, 2009. 59. 12. 843–846.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Константинова Ольга Васильевна** – д.м.н., главный научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

**Яненко Элана Константиновна** – д.м.н., профессор, ведущий специалист организационно-методического отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

**Просьянников Михаил Юрьевич** – к.м.н., зав. отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

**Катибов Магомед Исламбегович** – д.м.н., зав. отделом общей и реконструктивной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

# ЛЕЧЕНИЕ ДИСМЕННОРЕИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ:

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

В статье рассматриваются факторы формирования и современные методы лечения дисменореи. Консервативное лечение предусматривает применение комбинированных гормональных контрацептивов, физиотерапевтических процедур, витаминов и симптоматических средств. Авторами отмечается значимость препарата Нимесил® в первой линии терапии первичной дисменореи синдрома наравне с комбинированными гормональными контрацептивами и симптоматическими средствами. Применение данного препарата характеризуется быстрым началом действия, выраженным обезболивающим эффектом и хорошей переносимостью.

**Ключевые слова:** дисменорея, эндометриоз, Нимесил®.

O.V. KACHALINA, MD, A.A. KORENKOVA

Faculty of Additional Professional Education "Privolzhskiy Research Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod

### MANAGEMENT OF DISMENOREA IN OUTPATIENT SETTINGS: MODERN OPPORTUNITIES

The article considers the causes for the development and modern methods of managing dysmenorrhea. The conservative therapy includes the use of combined hormonal contraceptives, physiotherapy procedures, vitamins and symptomatic drugs. The authors stress the significance of Nimesil® in the first-line therapy of primary dysmenorrhea of the syndrome along with the combined hormonal contraceptives and symptomatic agents. The use of this drug is characterized by rapid onset of effect, strong analgesic effect and good tolerability.

**Keywords:** Dysmenorrhea, endometriosis, Nimesil®.

**Д**исменорея представляет собой циклический патологический процесс, при котором в дни менструации у пациентки появляются боли в нижней части живота, часто сопровождающиеся широким спектром эмоциональных и вегетативных расстройств.

По данным литературы, частота встречаемости первичной дисменореи варьирует в диапазоне от 45 до 95%, при этом тяжелая ее форма встречается у 10–25% женщин репродуктивного возраста [1]. Известно, что дисменорея является самой частой причиной пропусков занятий школьницами и временной нетрудоспособности молодых женщин [2]. Данная патология оказывает негативное влияние на различные стороны жизни женщин: семейные и личные отношения, профессиональную деятельность, социальную адаптацию и др. [3–4].

Боль, сопровождающая менструации, истощает нервную систему, способствует развитию астенического состояния, снижает память и работоспособность, существенно ухудшает качество жизни пациенток и является одной из причин временной нетрудоспособности в женской популяции, в связи с чем представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему [5].

Течение заболевания существенно зависит от возраста: первичная дисменорея (не связанная с органической патологией) чаще всего встречается у подростков и в раннем репродуктивном периоде, тогда как вторичная с большей вероятностью выявляется у женщин репродуктивного возраста и пременопаузе [6].

Первичная дисменорея – не только боль во время менструации и снижение качества жизни, но и значимый фактор риска возникновения целого ряда заболеваний, включая аденомиоз, эндометриоз и опухолевый процесс [7]. Вторичная дисменорея связана с различными патологическими процессами в органах малого таза (эндометриозом, воспалительными заболеваниями, аномалиями развития половых органов и др.). Среди них можно выделить эндометриоз шейки матки – нередко встречающееся заболевание у молодых женщин, характеризующееся появлением на влагалищной части шейки матки ткани, сходной по строению со слизистой оболочкой матки и подвергающейся циклическим изменениям, соответственно, менструальному циклу. Наиболее часто эндометриоз шейки матки развивается после применения различных физиохирургических методов лечения цервикальной патологии, и нередко обнаруженные на влагалищной порции шейки матки эндометриоидные очаги выступают в роли маркеров других форм эндометриоза (аденомиоз, наружный генитальный эндометриоз) [8]. Сочетание эндометриоза шейки матки с другими формами эндометриоза проявляется тянущими болями внизу живота различной интенсивности в различные дни менструального цикла, в том числе дисменореей.

Таким образом, пациентки, страдающие дисменореей, несомненно, нуждаются в тщательном обследовании.

К факторам риска развития первичной дисменореи относятся ранний возраст менархе, большая продолжительность менструального цикла, предшествующая семейная история дисменореи и курение, по крайней мере, одной сигареты в день, дефицит массы тела, ожирение [9], физическое перенапряжение, стрессовые ситуации и неблагоприятные условия внешней среды.

**Первичная дисменорея – не только боль во время менструации и снижение качества жизни, но и значимый фактор риска возникновения целого ряда заболеваний, включая аденомиоз, эндометриоз и опухолевый процесс. Вторичная дисменорея связана с различными патологическими процессами в органах малого таза (эндометриозом, воспалительными заболеваниями, аномалиями развития половых органов и др.)**

Современный взгляд на патогенез первичной дисменореи позволяет выделить несколько его ключевых звеньев. Так, у пациенток с первичной дисменореей выявляется повышение базального тонуса матки, увеличение силы и частоты активных сокращений миометрия, которые происходят дискоординированно и приводят к гемодинамическим нарушениям и ишемии миометрия, вызывая боль [10].

Причиной данного состояния является также нарушение метаболизма и соотношения в эндометрии окисленных производных полиненасыщенных жирных кислот – эйкозаноидов [11]. В настоящее время большинство исследователей связывает возникновение первичной дисменореи с высоким уровнем ПГФ2 $\alpha$  и ПГЕ 2 и/или увеличением соотношения ПГФ2 $\alpha$ /ПГЕ 2 в эндометрии. Известно, что эти простагландины являются мощными стимуляторами сократительной деятельности миометрия. Нарушение синтеза простагландинов является основной причиной спастического сокращения матки, вызывающего ишемию тканей и схваткообразные боли во время менструации [2].

Предполагается, что у женщин с дисменореей имеется дефицит простаглицина (мощного вазодилатора, уменьшающего тонус матки), сочетающийся с избытком лейкотриенов, что потенцирует вазоконстрикторный и утеротонический эффекты простагландинов. Известно также, что вазопрессин обладает эффектом потенцирования гипертонуса матки, что также обуславливает локальное нарушение кровотока и ишемию миометрия [12].

Существует предположение, что овуляция участвует в патогенезе первичной дисменореи, хотя сам механизм изучен недостаточно. Это предположение косвенно подтверждает тот факт, что первичная дисменорея, как правило, развивается через 2–3 года от начала менархе, когда менструальный цикл становится овуляторным; также доказательством этого является клиническая эффективность комбинированной гормональной контрацепции, которая подавляет овуляцию [13].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ДИСМНОРЕИ

Основным симптомом является циклическая боль, как правило начинающаяся за 12 часов до менструации и длящаяся на протяжении 24–48 часов; локализуемая, чаще всего в нижней части живота над лоном, и иногда иррадиирующая в подвздошную и пояснично-крестцовую область боль может колебаться от умеренного дискомфорта до схваткообразных, «невыносимых» ощущений. Особенностью первичной дисменореи является широкий спектр сопутствующих вегетативных симптомов: головная боль, тошнота, рвота, диарея, астения, раздражительность, частая смена настроения, миалгия и артралгия [14].

## ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ДИСМНОРЕИ

Сталкиваясь с пациенткой, страдающей первичной дисменореей, врач не испытывает особых проблем, так как имеет в арсенале широкий выбор средств медикаментозного и немедикаментозного лечения. Наиболее эффективными методами лечения являются комбинированная гормональная контрацепция и НПВП.

### Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) – степень рекомендаций А

Являются препаратами первой линии в лечении первичной дисменореи у женщин, нуждающихся в контрацепции. Механизм действия этой группы препаратов основан на нескольких эффектах: блокаде овуляции и снижении сократительной активности матки [15]; снижении экскреции вазопрессина [16]; уменьшении количества менструальных выделений; создании прогестеронового фона, при котором в эндометрии снижается синтез простагландинов [17]. Наличие лечебного эффекта комбинированной гормональной контрацепции можно использовать как своеобразный диагностический маркер, так как его отсутствие автоматически исключает диагноз первичной дисменореи.

**Существует предположение, что овуляция участвует в патогенезе первичной дисменореи, хотя сам механизм изучен недостаточно. Это предположение косвенно подтверждает тот факт, что первичная дисменорея, как правило, развивается через 2–3 года от начала менархе, когда менструальный цикл становится овуляторным**

Как правило, с целью контрацепции большинство КГК принимаются по 28-дневной схеме, в которой предусмотрен 7-дневный перерыв, вызывающий кровотечение отмены. При наличии у женщины симптомов первичной дисменореи допускается непрерывная схема приема КГК, что позволяет избежать кровотечения отмены, уменьшить симптомы дисменореи и улучшить комплаенс назначаемо-

го лечения [18]. Однако, несмотря на увеличение частоты внеплановых кровотечений, большинство женщин отмечают высокую удовлетворенность пролонгированным режимом дозирования. Это во многом обусловлено более выраженным снижением частоты дисменореи и предменструального синдрома при длительном приеме. Таким образом, использование КГК в непрерывном режиме дает ряд преимуществ, таких как стабильная супрессия ФСГ, отсутствие роста фолликулов, стабилизация системы «гипофиз – гипоталамус – яичники», снижение рисков развития дисгормональных гинекологических заболеваний.

***НПВП, наравне с комбинированной гормональной контрацепцией, являются препаратами первой линии в лечении первичной дисменореи.***

***Механизм действия НПВП обусловлен угнетением в эндометрии синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы. Этот эффект наблюдается не только в эндометрии, но и ЦНС, поэтому НПВП обладают еще и прямым анальгезирующим действием***

#### **Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – степень рекомендаций А**

НПВП, наравне с комбинированной гормональной контрацепцией, являются препаратами первой линии в лечении первичной дисменореи. Механизм действия НПВП обусловлен угнетением в эндометрии синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Этот эффект наблюдается не только в эндометрии, но и ЦНС, поэтому НПВП обладают еще и прямым анальгезирующим действием [19]. НПВП эффективны и удобны в использовании, но могут вызывать серьезные осложнения, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек [20]. Нежелательные эффекты НПВП обусловлены торможением синтеза простагландинов в слизистой ЖКТ, который уменьшает опосредованную простагландинами выработку защитной слизи и бикарбонатов, провоцируя развитие диспепсии, эрозий и язв с различной для каждого препарата частотой [21]. НПВП классифицируют по отношению к ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что определяет их потенциальные неблагоприятные эффекты и, возможно, эффективность. ЦОГ-1 контролирует выработку простагландинов, регулирующий целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток, а ЦОГ-2 участвует в синтезе простагландинов при воспалении. Считается, что ЦОГ-2 в нормальных условиях отсутствует, а образуется под действием некоторых тканевых факторов, например цитокинов, инициирующих воспалительную реакцию. В связи с этим предполагается, что противовоспалительное действие НПВС обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, почек и тромбо-

цитов – ингибированием ЦОГ-1 [22]. Тем не менее риск нежелательных эффектов высок как при применении неселективных (ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2), так и селективных (ингибируют только ЦОГ-2) НПВП, особенно при их бесконтрольном приеме. Поэтому в лечении первичной дисменореи ЦОГ-2 селективные НПВП (степень рекомендации В) не обладают большим преимуществом – они одинаково эффективны в сравнении с традиционными НПВП [23, 24].

Нимесил® (нимесулид) – эффективный НПВП для купирования боли при дисменорее с хорошо изученным профилем безопасности. При эндометриозе Нимесил назначают, используя его симптоматический эффект как блокатора ЦОГ.

Преимущественная ингибция ЦОГ-2 снижает риск повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Кроме того, нимесулид снижает продукцию окислительных радикалов и лейкотриенов, а также выброс гистамина из тучных клеток, что создает дополнительную протекцию слизистой оболочке ЖКТ. При назначении препарата пациентам с легкой и умеренной формами почечной недостаточности необходимости в корректировке дозы нет [25]. В целом негативные взаимодействия нимесулида с другими препаратами встречаются реже, чем у традиционных НПВС [26].

При кратковременном использовании (менее 15 дней) нимесулид не отличается по безопасности от плацебо и наиболее часто употребляемых анальгетиков-антипиретиков (парацетамол, ибупрофен) [27].

С целью повышения эффективности Нимесил® выпускается в форме гранул для приготовления суспензии для приема внутрь, обеспечивающей оптимальное всасывание препарата и быстроту развития эффекта.

Нимесил® рекомендован для применения пациентам старше 12 лет.

Препарат следует принимать внутрь по 1 пакету (100 мг нимесулида) 2 раза в день. Содержимое пакетика растворяют в 100 мл воды. Раствор хранению не подлежит, рекомендуется принимать после еды. При приеме внутрь быстро и практически полностью абсорбируется, причем этот процесс не зависит от приема пищи [15].

Дополнительным преимуществом препарата является быстрое развитие действия [28].

#### **Другие методы медикаментозного лечения:**

##### **■ Трансдермальный нитроглицерин (степень рекомендаций С)**

Механизм действия основывается на эффекте эндогенного оксида азота (NO) вызывать расслабление миометрия. Способен подавить симптомы дисменореи, однако эффект ограничен 2–6 часами от начала терапии и плохой переносимостью препарата (головная боль встречалась у 20–26% пациенток) [29].

##### **■ Магний (степень рекомендаций С)**

В 2001 году опубликован Кокрейновский обзор 3 РКИ, который показал, что магний был более эффективным,

чем плацебо, однако необходимо больше данных для того, чтобы определить эффективные дозы магния в лечении первичной дисменореи [30].

#### ■ Антагонисты кальция (степень рекомендаций С)

Нифедипин, снижая тонус миометрия, способен купировать аномальный маточный гипертонус и симптомы первичной дисменореи, но нередко сопровождается неблагоприятными эффектами, такими как гиперемия лица, тахикардия, головная боль и мышечная дрожь [31].

#### ■ Витамин В (степень рекомендаций В)

В крупном РКИ показано, что ежедневный прием 100 мг витамина В1 в течение двух месяцев, в сравнении с плацебо, уменьшал у женщин с первичной дисменореей синдром хронической усталости, мышечные судороги, уменьшал частоту и улучшал переносимость боли [32].

#### ■ Витамин Е (степень рекомендаций В)

Предполагается, что витамин Е опосредованно через блокирование фосфолипазы А2 и ЦОГ купирует избыточный синтез простагландинов. В нескольких РКИ показано, что по сравнению с плацебо прием витамина Е за 3–5 дней до менструации значительно снижает интенсивность симптомов первичной дисменореи [33].

Несмотря на то что эффективность многих методик немедикаментозного лечения первичной дисменореи по эффективности не превышает плацебо, рекомендуется поощрять их использование больными в качестве альтернативного лечения. Особенно хорошо немедикаментозные методы лечения работают в случае нетяжелого течения первичной дисменореи.

#### ■ Психотерапия и группы поддержки (степень рекомендаций С)

Имеется положительный опыт использования групп поддержки и социальных сетей, которые через специализированные сайты интернета объединяют больных, испытывающих боль, помогая им оказывать друг другу эмоциональную поддержку [34]. Список текущих глобальных ресурсов для поддержки пациентов, испытывающих боль, можно найти на сайте <http://www.iasp-pain.org>.

#### ■ Мануальная терапия (степень рекомендаций С)

Кокрейновский обзор не выявил доказательств того, что мануальная терапия обладает эффективностью в лечении первичной дисменореи [35].

#### ■ Средства народной медицины, БАД, фитотерапия (степень рекомендаций С)

Хотя эти методы лечения не обладают доказанной эффективностью, однако не следует препятствовать их приему, если они вызывают у пациента облегчение симптомов заболевания. В нескольких небольших исследованиях показан анальгезирующий потенциал диеты и розового чая, помогающих купировать симптомы первичной дисменореи [36–37].

Добавление или увеличение потребления омега-3 жирных кислот могут дать некоторую пользу, но доказательства ограничены небольшими РКИ [38].

#### ■ Физиотерапевтические процедуры (степень рекомендаций В/С)

Метод характеризуется широким спектром применяемых физических факторов: природных (климатотерапия, гидротерапия, бальнеотерапия), преформированных (светолечение, электролечение, вибрационная терапия, электромагнитные поля, токи высокого и низкого напряжения), гипербарическая оксигенация, физикофармакотерапия и т. п. Физиотерапевтические процедуры лучше использовать как дополнение к более эффективным методам лечения [39].

Наиболее перспективной методикой физиолечения первичной дисменореи является чрескожная электростимуляция нервов (TENS). Механизм действия TENS основан на повышении порога болевой чувствительности и стимуляции выделения эндорфинов в периферических нервах и спинном мозге. Небольшим анальгезирующим эффектом обладает аппликация сухого тепла в надлобковой области [40].

#### ■ Гомеопатия и китайская медицина (степень рекомендаций С)

Препараты широко используются специалистами натуропатической медицины и самими пациентами в качестве альтернативного лечения. Однако необходимо большое HRB для определения эффективности этих методов в лечении дисменореи у женщин [41].

***Нимесулид снижает продукцию окислительных радикалов и лейкотриенов, а также выброс гистамина из тучных клеток, что создает дополнительную протекцию слизистой оболочке ЖКТ. При назначении препарата пациентам с легкой и умеренной формами почечной недостаточности необходимости в корректировке дозы нет***

#### ■ Акупунктура и акупрессура (степень рекомендаций В)

Можно рассматривать как альтернативный вариант лечения первичной дисменореи в том случае, если пациент отказывается от фармакотерапии. Несмотря на то что вопросы эффективности и безопасности акупунктуры и акупрессуры являются предметом оживленных дискуссий, в нескольких РКИ показан их анальгезирующий потенциал у больных с первичной дисменореей. Эффективность иглоукалывания при лечении больных с первичной дисменореей может зависеть от точного определения конкретных акупунктурных точек в соответствии с традиционными принципами иглоукалывания [42]. Кокрейновский обзор продемонстрировал, что акупунктура обладает большим анальгезирующим эффектом, чем плацебо.

## ■ Лечебная физкультура и физические упражнения (степень рекомендаций С)

Существуют рекомендации при хронических тазовых болях использовать релаксирующую терапию, медитацию, йогу, гимнастику, однако эти рекомендации не подкреплены РКИ. Было доказано, что бег и различные физические упражне-

ния на растягивание и расслабление мышц являются эффективным способом подавления выраженности дисменореи при условии, если они выполняются регулярно [43].

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

### ЛИТЕРАТУРА

- Унанян А.Л. и соавт. Современные представления об этиопатогенезе, клинике и терапии дисменореи. *Медицинский совет*, 2017, 2: 112-115. / Unanyan AL et al. Modern view of etiopathogenesis, clinic and therapy of dysmenorrhea. *Meditsinsky Sovet*, 2017, 2: 112-115.
- Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 528 с. / Serov VN, Prilepskaya VN, Ovsyannikova TV. *Gynecological endocrinology*. 4th ed. M.: MEDPRESS-INFORM, 2012. 528 p.
- Pitangui AC, Gomes MR, Lima AS, Schwingel PA, Albuquerque AP, de Araujo RC. Menstruation disturbances: prevalence, characteristics, and effects on the activities of daily living among adolescent girls from Brazil. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2013, 26: 148-152.
- Ayan M, Sogut E, Tas U, Erdemir F, Sahin M, Suren M, Kaya Z, Demirturk F. Pain levels associated with renal colic and primary dysmenorrhea: a prospective controlled study with objective and subjective outcomes. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 286: 403-409.
- Banikarim C, Chaco MR, Kelder SH. Prevalence and impact of dysmenorrhea on Hispanic female adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2000, 154: 1226-9.
- Strinic T, Bukovic D, Pavelic L, Fajdic J, Herman I, Stipic I, et al. Anthropological and clinic characteristic in adolescent women with dysmenorrhea. *Coll Antropol*, 2003, 27: 707-11.
- Унанян А.Л. и соавт. Дисменорея, аденомиоз, эндометриоз, опухолевый процесс: причинно-следственные связи. 2017, 11: 186-188. / Unanyan AL, et al. Dysmenorrhea, adenomyosis, endometriosis, tumor process: cause-effect relationships. 2017, 11: 186-188.
- Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Е. Радзинского, М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 944 с. / A guide to outpatient care in obstetrics and gynecology. Edited by Radzinsky VE, Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 944 p.
- Pejić A, Janković S. Risk factors for dysmenorrhea among young adult female university students. *Ann Ist Super Sanita*, 2016 Jan-Mar, 52(1): 98-103.
- Altunyurt S, Gol M, Altunyurt S, Sezer O, Demir N. Primary dysmenorrhea and uterine blood flow: a color Doppler study. *J Reprod Med*, 2005, 50: 251-5.
- Lopez LM, Grimpe DA, Gallo MF, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, Issue 3, Art No.: CD003552.
- Мозес В.Г., Ожогина Е.В. Первичная дисменорея, пособие для врачей, 2012. / Moses VG, Ozhogina EV. *Primary dysmenorrhoea, a guide for doctors*, 2012.
- Proctor ML, Roberts H, Farquar CM. Combined oral contraceptive pill as treatment for primary dysmenorrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2001, 3: CD002120.
- Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. 2009. / Clinical guidelines. *Obstetrics and gynecology*. Edited by Savelieva GM, Serova VN, Sukhikh GT. 2009.
- Sulak PJ, Kuehl TJ, Ortiz M, Shull BL. Acceptance of altering the standard 21 day/7 day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 186: 1142-9.
- Akerlund M, Forsling M, Kindahl H, Stimulator of vasopressin release in women with primary dysmenorrhea and after oral contraceptive treatment. *Br J Obstet Gynecol*, 1992, 99: 680-4.
- Yusoff Dawood M. Primary Dysmenorrhea. *Advances in Pathogenesis and Management*. ACOG, 2006 August, 108(2).
- Wiegatz I, Kuhl H. Прием оральных контрацептивов в режиме длинного цикла. *Drugs*, 2004, 64: 2447-2462.
- Ulmsten U. Uterine activity and blood flow in normal and dysmenorrhoeic women. Baltimore (MD), Urban and Schwarzenberg, 1985: 103-124.
- Каратаев А.Е. и соавт. Клинические рекомендации: рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. *Современная ревматология*, 2015, 9(1): 4-23. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>. / Karataev AE, et al. Clinical guidelines: rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice. *Sovremennaya Rvmatologiya*, 2015, 9 (1): 4-23. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>.
- Dequeker J, Hawkey C, Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase inhibitors, meloxicam, compared with paracetamol; results of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX-inhibiting therapies trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol*, 1998, 37: 946-51.
- Herel Z. A contemporary approach to dysmenorrhea in adolescents. *Paediatr drugs*, 2002, 4: 797-805.
- Taha AS, Anderson VJ, Prasad R et al. Upper gastrointestinal bleeding and the changing use of COX-2 nonsteroidal anti-inflammatory drugs and low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26: 1171-8.
- Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ. Increased Mortality and Cardiovascular Mortality Associated With Use of nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Chronic Heart Failure. *Arch intern med*, 2009, 169(2): 141-9.
- Davis R, Brogden RN. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*, 1994, 48: 431-54.
- Rainsford KD. Mode of action, uses and side-effects of anti-rheumatic drugs. In: Rainsford KD, ed. *Advances in anti-rheumatic therapy*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1996: 59-111.
- Воробьева О.В. Взаимосвязь спектра безопасности нимесулида и особенностей его механизма действия, химической структуры и фармакокинетики. *Consilium Medicum*, 2010, 2: 5-8. / Vorobyeva OV. Interrelation of the safety spectrum of nimesulide and features of its action mechanism, chemical structure and pharmacokinetics. *Consilium Medicum*, 2010, 2: 5-8.
- Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca C. *Clin Ther*, 1986, 118(3): 177-82.
- Transdermal glyceril trinitrate in the management of primary dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000, 69: 113-8.
- Wilson ML, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhea. *Cochrane Review*. *The Cochrane Library*, 2001, Issue 3.
- Ulmsten U. Calcium Dlocade as a rapid pharmacological to evaluate primary dysmenorrhea. *Gynaecol Obstet invest*, 1985, 20: 78-85.
- Gokhale LB. Curative treatment of primary dysmenorrhea. *Indian journal of medical Research*, 1996, 103: 227-231.
- Ziaei S, Zakeri M, Kazemnejad A. A randomized controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhea. *BJOG*, 2005, 112: 466-9.
- Eccleston C, Williams. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, Issue 2: CD007407.
- Proctor ML, Hing W, Johnson TC. Spinal manipulation for primary and secondary dysmenorrhoea (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, 2004, Issue 3.
- Pallavi, Latthe. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ*, 2006, 332: 749-755.
- Pediatric and Adolescent Gynecology: Evidence-Based Clinical Practice (Endocrine Development, V. 7). Ed. Charles Sultan. Switzerland: S. KargerPub, 2004. 270 p.
- Morrow C, Naumburg EH. Dysmenorrhea. *Prim Care*, 2009, 36(1): 19-32.
- Стругацкий В.М., Маланова Т.Б., Арсланян К.Н. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога: Клинические аспекты и рецептура. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 272 с. / Strugatsky VM, Malanova TB, Arslanyan KN. *Physiotherapy in the practice of obstetrician-gynecologist: Clinical aspects and formulation*. Moscow: MEDPRESS-INFORM, 2008. 272 pp.
- Proctor ML, Smith CA. Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture for primary dysmenorrhea. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. Oxford: update Software.
- Qu F, Zhou J, Ma B. The effect of chinese herbs on the cytokines of rats with endometriosis. *J Altern Complement Med*, 2005, 11: 627-630.
- Yu S, Yang J, Yang M, Gao Y, Chen J, Ren Y, Zhang L, Chen L, Liang F, Hu Y. Application of acupoints and meridians for the treatment of primary dysmenorrhea: a data mining-based literature study. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015: 752194.
- Ortiz MI, Cortés-Márquez SK, Romero-Quezada LC, Murguía-Cánovas G, Jaramillo Díaz AP. Effect of a physiotherapy program in women with primary dysmenorrhea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015 Nov, 194: 24-9.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Качалина Ольга Владимировна** – д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФДПО Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

**Коренькова Анна Александровна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФДПО Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

# нимесулид **Нимесил**<sup>®</sup>



- ◆ Гранулированная форма\* - более быстрый результат<sup>1, \*\*</sup>
- ◆ Препарат для купирования боли внизу живота при дисменорее<sup>2</sup>

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca C. Clin Ther 1986; 118 (3): 177-182  
2. Инструкция по применению препарата Нимесил<sup>®</sup> П N011439/01-070515

\* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь  
\*\* по сравнению с таблетированной формой

**Сокращенная информация по применению препарата Нимесил<sup>®</sup>. Показания к применению:** острая боль (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования; нимесулид рекомендуется для терапии в качестве препарата второй линии. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты - диарея, тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» ферментов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гиперергические реакции в анамнезе, связанные с применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью; хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения; период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; подозрение на острую хирургическую патологию; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; перфорации или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; цереброваскулярные кровотечения в анамнезе или другие заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), подтвержденная гиперкалиемия; печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахарозы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, компенсированная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, геморрагический диатез, курение, клиренс креатинина 30-60 мл/мин; язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; инфекция, вызванная *Neisseria meningitidis* в анамнезе; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; тяжелые соматические заболевания. Одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. **Способ применения и дозы:** Нимесил<sup>®</sup> принимают внутрь, по 1 пакету (100 мг нимесулида) два раза в день. Препарат рекомендуется принимать после еды. Максимальная длительность лечения нимесулидом составляет 15 дней.

Отпускается по рецепту. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нимесил<sup>®</sup> П N011439/01-070515  
Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.  
RU\_NIM-09-2017-v1-press. Одобрено 08.11.2017. Срок использования до 08.11.2019  
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**

# СПАЗМОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

## ПЕРВИЧНОЙ ДИСМЕННОРЕИ

**Цель исследования.** Провести краткий обзор печатных работ, посвященных оценке эффективности и безопасности дротаверина гидрохлорида в лечении спастической боли в животе, обусловленной первичной дисменореей, с анализом применения полученных данных в клинической практике врача акушера-гинеколога. **Материалы и методы.** Использованы зарубежные и отечественные статьи, отобранные в Pubmed по ключевым словам «дисменорея», «спазмолитическая терапия», «дротаверин», «спазм», «боль». Результаты проанализированных клинических исследований свидетельствуют об эффективности спазмолитической терапии первичной дисменореи препаратом дротаверин гидрохлорид. **Заключение.** Дротаверин гидрохлорид может быть рекомендован как эффективный и безопасный препарат первого выбора для лечения первичной дисменореи.

**Ключевые слова:** дисменорея, спазмолитическая терапия, дротаверин, спазм.

N.V. KULAGINA, Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, St.Petersburg  
SPASMOLYTIC THERAPY FOR PRIMARY DYSMENORRHEA

**Purpose of the study.** Perform a brief review of the published works devoted to the evaluation of the effectiveness and safety of drotaverine hydrochloride in the treatment of abdominal cramping caused by primary dysmenorrhea, and an analysis of the use of obtained data in the clinical obstetrician-gynecologist practice. **Materials and methods.** The authors performed PubMed searches to find foreign and domestic articles using the keywords “dysmenorrhea”, “spasmolytic therapy”, “drotaverine”, “spasm”, “pain”. The analysis of the clinical studies showed the effectiveness of spasmolytic therapy of primary dysmenorrhea with drotaverin hydrochloride. **Conclusion.** Drotaverine hydrochloride can be recommended as an effective and safe first-choice drug to treat primary dysmenorrhea.

**Keywords:** dysmenorrhea, spasmolytic therapy, drotaverine, spasm.

Дисменорея – циклически повторяющийся болевой синдром, сопровождающий отторжение эндометрия при менструации [1]. Частота дисменореи составляет 12,5–80% у менструирующих женщин, из них 10% нетрудоспособны от нескольких часов до 1–4 дней [2]. Дисменорея подразделяется на первичную и вторичную. В девяти из десяти случаев имеет место первичная (идиопатическая) дисменорея. Отмечена зависимость распространенности и структуры патологического процесса от возраста. Среди подростков первичная дисменорея встречается с частотой 43–90%, достигая максимума на пятом году после менархе. После родов наблюдается уменьшение или исчезновение болевых ощущений во время менструации, также в репродуктивном возрасте чаще встречается дисменорея как результат приобретенных гинекологических заболеваний [1, 3, 4].

Первичная дисменорея – состояние, при котором болевые ощущения во время менструации не связаны со структурными аномалиями. Развивается первичная дисменорея, как правило, с появлением овуляторных циклов и возникает в первый день менструального кровотечения, нарушая качество жизни женщины. Боль продолжается от одних до трех суток и требует применения обезболивающих препаратов. Болевой синдром может сопровождаться развитием вегетативных и вегетативно-сосудистых реакций в виде обморочных состояний, головокружения, головной боли, тошноты и рвоты, диареи, усиления потоотделения, озноба или ощущения жара, частых мочеиспусканий, онемения и парестезии конечностей, колющей

боли в сердце [1]. К патологической менструальной боли нередко присоединяются эмоционально-психические нарушения, что создает выраженный дискомфорт, способствует истощению адаптационных резервов нервной системы и развитию астенического состояния, снижает память и работоспособность [5, 6]. Все это вынуждает рассматривать дисменорею не только как медицинскую, но и как серьезную социальную проблему.

Выделяют следующие формы заболевания по степени тяжести: легкую, умеренно выраженную, тяжелую. При легкой форме боль присутствует только в первый день менструации и не имеет сопутствующих системных проявлений, не нарушает обычную активность женщины. Умеренно выраженная дисменорея наблюдается в течение первых двух-трех дней менструации, сочетается с системными жалобами. Болевой синдром нарушает привычный образ жизни пациентки, но редко является причиной потери трудоспособности или отказа от учебы. Тяжелая форма дисменореи проявляется интенсивными болями, развивающимися до начала менструации и продолжающимися от двух до семи дней. Болевой синдром влияет на качество жизни женщины, приводя к снижению и потере трудоспособности [7].

Факторами риска развития первичной дисменореи являются молодой возраст женщины, никотиновая интоксикация, отказ от использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [8]. Показано, что комбинированные оральные контрацептивы уменьшают выбросы простагландинов, в результате чего снижается сокра-

тительная маточная активность и боль. Симптомы первичной дисменореи при использовании КОК купируются у 70–80% женщин [9].

Вторичная дисменорея – симптом каких-либо заболеваний органов малого таза, из которых наиболее частым является эндометриоз. К развитию вторичной дисменореи может привести целый ряд других гинекологических заболеваний: миома матки, воспалительные заболевания органов малого таза, пороки развития матки и влагалища. Боль при этом носит более продолжительный характер, может появляться перед менструальным кровотечением, а во время кровотечения – усиливаться. В целом особенности болевого синдрома (появление циклических болей, диспареунии), клинических проявлений и тактика лечения вторичной дисменореи зависят от установленного первичного диагноза [10].

В настоящее время основная роль в патогенезе дисменореи отводится метаболитам циклооксигеназы, в том числе простагландинам, тромбоксанам, простаглицлину. Гиперпродукция и дисбаланс в соотношении данных соединений способствуют возникновению этого патологического состояния. Большинство исследователей связывают возникновение первичной дисменореи с высоким уровнем простагландинов [11]. Боль при дисменорее имеет двоякое происхождение: она возникает в результате маточных сокращений и вторичной ишемии, а также в результате повышения чувствительности тканей к медиаторам боли. У пациенток с болезненными менструациями, сопровождающимися овуляторными циклами, концентрация простагландинов в менструальной крови в 2–4 раза выше по сравнению с женщинами, не отмечающими болевого синдрома. Сила сокращений миометрия и величина внутриматочного давления прямо пропорциональны экспрессии простагландинов, то есть чем выше концентрация простагландинов в эндометрии, тем тяжелее протекает дисменорея. Избыточная продукция простагландинов приводит к нарушению болевой чувствительности. Возникновение болевого ощущения происходит при раздражении нервных окончаний накопившимися альгогенными веществами: простагландинами, лейкотриенами, ионами  $Ca^{2+}$  и  $K^+$ , выходящими во время менструации во внеклеточное пространство [3, 4].

Высокая продукция простагландинов в эндометрии является процессом гормонозависимым, возникающим при относительной недостаточности прогестерона в незрелом эндометрии. Эстрогены повышают экспрессию провоспалительных цитокинов, простагландинов, что приводит к активации сократительной активности миометрия с появлением болезненных ощущений. Прогестерон, наоборот, тормозит воспаление, опосредованное простагландинами [12], но при относительной его недостаточности, что наблюдается в пубертате, происходит разрушение лизосом эндометриальных клеток и высвобождение фосфолипазы A2 [13], этот фермент конвертирует жирные кислоты в арахидоновую кислоту, которая одновременно является предшественницей простагландинов (синтез опосредован циклооксигеназой) и лейкотриенов (синтез опосредован 5-ипоксигеназой). Таким образом, высокая концентрация прогестерона в

нормальном менструальном цикле является одним из факторов, препятствующих гиперпродукции простагландинов и формированию дисменореи.

Как следствие, в результате развивающейся дискоординации сокращений миометрия во время менструации, ишемии тканей, с одной стороны, накапливаются продукты анаэробного метаболизма, которые стимулируют С-тип болевых нейронов, с другой – повышается концентрация простагландинов в тканях. Таким образом, повышенная продукция простагландинов в миометрии в период менструации может носить вторичный характер как реакция на механическое повреждение клеток в результате спазма и ишемии. Снятие спазма разрывает данный порочный круг, тем самым способствуя устранению боли [14].

Определенную патогенетическую роль в гиперактивности миометрия играет гормон задней доли гипофиза вазопрессин. В ряде исследований было установлено возрастание уровня вазопрессина перед менструацией у женщин с дисменореей. Нарушение соотношения «окситоцин/вазопрессин» может приводить к дисритмии маточных сокращений. Связывают развитие дисменореи и с дисморфизмом соединительной ткани вследствие врожденного или приобретенного дефицита внутриклеточного магния [15].

При повышении концентрации простагландинов и ионов кальция и калия в матке может возникать ишемия других органов и тканей, что приводит к экстрагенитальным нарушениям в виде головной боли, рвоты, диареи, кардиалгий и тахикардии [2].

Боль при дисменорее относится к висцеральным болям, то есть вызванным патологическими импульсами, воздействующими на внутренние органы. Висцеральная боль обычно имеет характер тупой боли, но может быть схваткообразная, тянущая, жгущая; в брюшной полости локализована нечетко, так как сенсорные импульсы сразу от нескольких органов поступают в один и тот же сегмент спинного мозга. Лечение висцеральных болей должно проводиться не только классическими обезболивающими препаратами, к которым относятся нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), но и фармакологическими средствами, которые сами по себе не являются обезболивающими, но снижают боль путем воздействия на причину возникновения боли. В частности, могут быть использованы спазмолитические препараты, которые снимают боль, возникающую в результате обструкции полых органов, путем прерывания рефлекторного сокращения внутренних органов [16].

Дротаверина гидрохлорид является сильным спазмолитическим агентом, действующим на гладкую мускулатуру независимо от причины возникновения спазма [15]. Согласно инструкции по применению, основной механизм действия препарата обусловлен селективным ингибирующим влиянием на активность фермента, регулирующего процесс мышечного сокращения и расслабления – фосфодиэстеразы 4-го типа (ФДЭ4). При этом не происходит ингибирования ФДЭ-3 и -5, чем объясняется тот факт, что при высокой спазмолитической активности у дротаверина отсутствуют выраженные побочные эффекты со стороны других органов и систем, что выгодно отличает его от про-

чих спазмолитических и обезболивающих препаратов. Результатом подавления активности ФДЭ4 является накопление внутри клетки циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и, как следствие, ингибирование кальций-опосредованных сокращений гладкой мускулатуры. Дротаверин гидрохлорид снимает причину боли – спазм, тем самым устраняет боль, вызванную спазмом. Препарат быстро всасывается и проникает в разные ткани, хорошо воздействует на повышенный тонус матки. Наряду со спазмолитическим действием на гладкую мускулатуру матки, дротаверин гидрохлорид обладает и сосудорасширяющим эффектом, улучшает кровоснабжение тканей, устраняет ишемию, что в целом способствует купированию болевого синдрома. Серьезных побочных эффектов, связанных с применением препарата, в проведенных исследованиях не выявлено. Общая частота побочных эффектов в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения не превышает 0,9% [17]. У лекарства отсутствует антихолинергическая активность, что обуславливает хорошую переносимость и позволяет комбинировать ее с препаратами других классов. Поэтому в качестве стартовой терапии для устранения боли при менструации оптимален вариант выбора дротаверина гидрохлорида, обладающего хорошим профилем безопасности [18].

С целью изучения эффективности и безопасности использования препарата дротаверина гидрохлорида в лечении первичной дисменореи проводился ряд клинических исследований.

Czinkan T. и соавт. (1971) опубликованы результаты проспективного исследования, проводившегося в течение 4 лет, в котором была показана эффективность использования дротаверина гидрохлорида у 1400 пациенток с различными гинекологическими заболеваниями, в том числе у 175 женщин с дисменореей. Препарат применялся в виде инъекций или перорально в дозе 120 мг/сут. Эффективность была отмечена у больных дисменореей в 57,1% наблюдений.

В постмаркетинговом ретроспективном исследовании Maklari L. и соавт (1989) изучали эффективность спазмолитического действия дротаверина гидрохлорида с участием 358 женщин с заболеваниями репродуктивной системы (главным образом дисменореей). Препарат вводили внутримышечно или внутривенно в дозах 40 мг (65%) и 80 мг (29%). У 85% больных отмечено полное купирование боли, у 10% – частичное; при этом у 85% пациенток эффект отмечался в течение 30 мин.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании в двух параллельных группах (протокол DOROTA) проведено сравнение эффективности и переносимости 80 мг дротаверина гидрохлорида и 400 мг ибупрофена у 317 женщин с первичной дисменореей в возрасте от 18 до 35 лет, сопровождающейся сильными и умеренными болями, а также одним или несколькими клиническими симптомами: тошнотой, рвотой, головной болью, слабостью. Выраженность болевых ощущений во время менструации оценивали по 3-балльной системе (0 баллов – отсутствие боли, 1 балл – легкая, 2 балла – умеренная, 3 балла – сильно выраженная боль). Оба препа-

рата показали свою эффективность: суммарное снижение выраженности боли за 6-часовой период достоверно не различалось в группах и составило  $1,2 \pm 1,18$  балла при приеме дротаверина гидрохлорида и  $1,7 \pm 0,99$  балла при приеме ибупрофена [13].

Целью многоцентрового проспективного перекрестного и длительного неинтервенционного исследования (протокол M-ASAP), проведенного в Мексике, Казахстане и России, явилась оценка эффективности дротаверина гидрохлорида в повседневной практике лечения спастической боли в животе, обусловленной заболеваниями желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей и урологического тракта, а также дисменореи [19]. Среди задач исследования также было определение быстроты действия препарата. Боль оценивали по цифровой рейтинговой шкале боли NPRS и визуально-аналоговой шкале (ВАШ). В исследование было включено 5507 пациентов, 86% пациентов были женщинами, средний возраст которых составил  $34,2 \pm 12,5$  года, три четверти из них (75,8%) относились к возрастной группе 18–45 лет. Большинство страдали от дисменореи (53,5%). Средняя оценка по шкале боли NPRS составляла  $6,8 \pm 1,6$  балла. 75,5% проходили лечение дротаверином перорально в суточной дозе 120 мг со средней продолжительностью  $5,7 \pm 4$  дней, из них большинство (72,2%) проходили это лечение в виде монотерапии. 27% пациентов назначили сопутствующую терапию. Чаще всего сопутствующими препаратами были неопиоидные анальгетики (14,6%), другие лекарственные средства назначались в 9,6% случаев. Было три визита: визит включения, визит через три полных дня лечения дротаверином гидрохлоридом, визит завершения через 5 (+3) дней после визита включения. В ходе исследования была отмечена высокая доля пациентов с дисменореей, ответивших на терапию, – 89,4%. По шкале NPRS, отражающей выраженность боли в течение последних 12 ч, по сравнению с исходным уровнем отмечалось значимое уменьшение средних оценок боли при визите 2, что составило  $-4,2 \pm 2,2$  и  $-6,2 \pm 2,0$  при визите 3 ( $p < 0,0001$  при обоих визитах). Оценка по ВАШ также показала эффективность дротаверина гидрохлорида в уменьшении болевых ощущений при дисменорее: по сравнению оценкой, выполненной через 15 мин после приема препарата, средняя тяжесть боли снижалась через 30 мин ( $-2,2 \pm 1,3$ ;  $p < 0,0001$ ) и через 60 мин ( $-4,4 \pm 1,9$ ;  $p < 0,0001$ ). Не отмечалось значимых различий в результатах лечения при монотерапии или комбинированной терапии. Преждевременно вышли из исследования по причине отсутствия купирования симптомов 1,6% пациентов, что позволило сделать вывод о высокой эффективности дротаверина. Была продемонстрирована высокая безопасность препарата – сообщений о нежелательных явлениях в ходе исследования не зарегистрировано. Более 66% пациентов были удовлетворены результатами лечения, а 27% больных были удовлетворены в высшей степени, и только около 6% были удовлетворены отчасти. Полученные данные позволяют сделать вывод об эффективности дротаверина в терапии дисменореи и других болевых синдромов, вызванных спазмом гладкой мускулатуры.

Изучалась результативность терапии первичной дисменореи спазмолитическими препаратами в комбинации с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). В многоцентровом двойном слепом контролируемом плацебо-рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность и безопасность использования комбинации фиксированной дозы ацеклофенака и дротаверина и монотерапии ацеклофенаком в лечении больных первичной дисменореей [20]. В исследование было включено 200 женщин в возрасте от 18 до 35 лет с первичной дисменореей, наблюдавшихся в четырех центрах. Пациентки получали 100 мг ацеклофенака в комбинации с 80 мг дротаверина или монотерапию ацеклофенаком в дозе 100 мг в течение максимум трех дней. Эффективность терапии оценивалась по динамике уменьшения болевых ощущений в группах больных до 4 и 8 ч после приема лекарства, а также различий в интенсивности боли, сумме этих различий интенсивности боли после 4 и 8 ч, максимальном различии интенсивности боли и максимальном облегчении боли после 4 и 8 ч. Также отмечались количество использованных доз препаратов во время лечения и общая оценка пациентами и исследователями качества лечения. В обеих группах наблюдалось значительное уменьшение болевых ощущений на фоне проводимой терапии, однако использование комбинации дротаверина с НПВС достоверно быстрее приводило к уменьшению боли до 4 и 8 ч ( $p = 0,000$ ), а также значимо отличались показатели суммы различий интенсивности боли после 4 и 8 ч ( $p = 0,001$ ). Различия в показателях максимальной интенсивности боли и максимального облегчения боли наблюдались в группах только после 4 ч ( $p = 0,001$ ), а после 8 ч достоверных различий в группах по этим показателям не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Общее количество доз, использованных пациентками в группе получавших комбинированную терапию, было меньше, по сравнению с группой, получавших монотерапию, соответственно 150 и 168 доз. Общая оценка эффективности лечения, данная пациентками и исследователями, была выше в группе, получавшей комбинированную терапию ( $p = 0,002$ ). Отмечена хорошая переносимость терапии в обеих группах. Комбинация дротаверина с НПВС может быть оценена как высокоэффективная и безопасная терапия больных первичной дисменореей, позволяющая уменьшать дозу используемых препаратов, относящихся к группе нестероидных противовоспалительных средств.

Таким образом, обзор проведенных клинических исследований показал сочетание высокой эффективности и безопасности дротаверина гидрохлорида (Но-шпа), что делает препарат оптимальным средством первого выбора для лечения первичной дисменореи.

Приводим клинические наблюдения с применением дротаверина гидрохлорида при первичной дисменорее.

#### **Клинический случай №1.**

Молодая женщина 18 лет обратилась к гинекологу с жалобами на интенсивные боли внизу живота схваткообразного характера, режущие, с иррадиацией в поясницу, регулярно возникающие в первый день менструального цикла. Боли продолжаются не более 48 ч и

сопровожаются общим недомоганием. Ежемесячные боли, их ожидание сказывается на общем самочувствии пациентки, делают ее раздражительной, в ряде случаев работоспособность снижается, возникает слабость, что требует пропуска занятий в институте.

Менструации регулярные, с 15 лет, через 28 дней, умеренные, по 5 дней. Половая жизнь – нерегулярная. Беременностей не было. Контрацепция – презерватив.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Питание повышенное (ИМТ = 26). Кожа чистая, обычной окраски. ЧСС 70 уд/мин, АД 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Мочеиспускание и стул не нарушены.

При гинекологическом осмотре наружных половых органов и шейки матки в зеркалах патологических изменений не выявлено. Выделения светлые, слизистые, умеренные. При влажной исследовании патологических изменений внутренних половых органов не выявлено.

Онкоцитология – NILM (TSB, 2001).

Мазки на флору – нормоценоз.

УЗИ органов малого таза без патологии.

Клинический анализ крови и анализ мочи общий – норма.

Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ): натощак – 5,3 ммоль/л и через 2 ч после ГТТ – 7,2 ммоль/л. HbA1c – 5,2%.

Диагноз «Первичная дисменорея. Избыточная масса тела».

Назначено: В первый и второй дни менструации дротаверина гидрохлорид по 1 таблетке (40 мг) 3 раза в день, при усилении болевого синдрома разовая доза может быть увеличена до 2 таблеток (80 мг).

Диета, занятия спортом.

На приеме через три месяца пациентка удовлетворена проводимой терапией.

#### **Клинический случай № 2.**

Пациентка 23 года, не замужем, испытывает боли в области живота в первый день менструации или за 10–12 ч до ее начала. Работа пациентки связана с длительной статической позой (работа за столом) и со значительным психоэмоциональным напряжением. В первые годы заболевания боли во время менструации были терпимыми, кратковременными и не влияли на работоспособность. С течением времени при увеличении нагрузок на работе, стрессовых ситуаций, боли усилились, увеличилась их продолжительность, появились новые симптомы, сопровождающие боль. Боли обычно продолжаются в течение первого-второго дня цикла, а затем постепенно угасают. По характеру боли схваткообразные с распространением на внутреннюю поверхность бедер. Также отмечается тошнота, общая слабость, тахикардия. Болезненные менструации сопровождаются развитием мигреноподобной головной боли, головокружением, ощущением «ватных ног». Работоспособность нарушается, что требует кратковременного (в течение 1–2 дней) отсутствия на работе.

Менструальный цикл сохранен. Из репродуктивного анамнеза известно, что половая жизнь нерегулярная,

беременностей не было, контрацепция осуществляется презервативом. У женщиныотяженная наследственность – ее мать отмечала болезненные менструации до первых родов.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Питание снижено. Кожные покровы обычной окраски, чистые. АД 120/70 мм рт. ст. При гинекологическом исследовании патологические изменения наружных и внутренних половых органов не выявляются.

При проведении инфекционного и цитологического скрининга патологии не выявлено.

УЗИ органов малого таза: без структурной патологии.

Клинические анализы крови и мочи в пределах нормальных показателей.

При ФГДС: хронический гастродуоденит в стадии ремиссии.

При ЭЭГ определяется преобладание общемозговых изменений с признаками дисфункции мезодизэнцефальных и стриопалидарных структур мозга.

Консультирования невролога: астено-невротический синдром.

Диагноз «Первичная дисменорея. Хронический гастродуоденит, ремиссия. Астено-невротический синдром».

Назначено: дротаверина гидрохлорид по 1 таблетке (40 мг) 3 раза в день.

Препарат магния и витамин В6 в дозировках по инструкции.

Четкий режим труда и отдыха, исключить дополнительные нагрузки во второй фазе менструального цикла и во время менструации. Рекомендованы занятия спортом: плавание.

На приеме через три месяца пациентка удовлетворена проводимой терапией.

Таким образом, дротаверина гидрохлорид может быть рекомендован как эффективный и безопасный препарат для комплексной терапии первичной дисменореи. 

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Якушевская О.В., Ревазова З.В. Микродозированные оральные контрацептивы в терапии дисменореи. *PMЖ*, 2014, 22(1): 41-44. / Yakushevskaya OV, Revazova ZV. Microdose oral contraceptives in the therapy of dysmenorrhea. *RMI*, 2014, 22 (1): 41-44.
- Сасунова Р.А., Межевитинова Е.А. Современный взгляд на терапию первичной дисменореи. *Гинекология*, 2009, 1: 60-62. / Sasunova RA, Mezhevitinova EA. Contemporary views on the therapy of primary dysmenorrhea. *Ginekologiya*, 2009, 1: 60-62.
- Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults an update on pharmacological treatments and management strategies. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2012, 13(15): 2157-2170.
- Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiologic Reviews*, 2014, 36: 104-113.
- Iacovides S, Avidon I, Bentley A et al. Reduced quality of life when experiencing menstrual pain in women with primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2014, 93(2): 213-217.
- Gagua T, Tkeshelashvili B, Gagua D et al. Assessment of anxiety and depression in adolescents with primary dysmenorrhea: A case-control study. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2013, 26(6): 350-354.
- Джобава Э.М., Мандрыкина Ж.А., Логинова К.Б., Доброхотова Ю.Э. Дисменорея. Этиопатогенез, дифференциальная диагностика и терапия в практике современного акушера-гинеколога. *PMЖ. Акушерство и гинекология*, 2012, 1: 28-34. / Jobava EM, Mandrykina ZhA, Loginova KB, Dobrokhotova YuE. Dysmenorrhea. Etiopathogenesis, differential diagnosis and therapy in the modern obstetrician-gynecologist practice. *RMI. Akusherstvo i Ginekologiya*, 2012, 1: 28-34
- Dmitrovic R, Kunselman AR, Legro RS. Continuous compared with cyclic oral contraceptives for the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2012, 119(6): 1143-1150.
- Нестеровская И.В., Осипова А.А. Неконтрацептивные эффекты гормональных контрацептивов. Ч 1. Дисменорея, эндометриоз, дисфункциональные маточные кровотечения. *Акушерство, гинекология и репродукция*, 2008, 6: 11-14. / Nesterovskaya IV, Osipova AA. Noncontraceptive effects of hormonal contraceptives. Part 1. Dysmenorrhea, endometriosis, dysfunctional uterine bleeding. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya*, 2008, 6: 11-14.
- Кузнецова И.В. Проблемы подросткового возраста: когда стоит вмешаться? *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*, 2018, 2(45): 87-92. / Kuznetsova IV. Problems of adolescence: when is it worth intervening? *StatusPraesens. Ginekologiya, Akusherstvo, Besplodnyy Brak*, 2018, 2 (45): 87-92.
- Возовик А.В., Бажукова Н.Н. Дисменорея у подростков. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, 2008, 5: 40-42. / Vozovik AV, Bazhukova NN. Dysmenorrhea in teenagers. *Reproductive health of children and adolescents*, 2008, 5: 40-42.
- Тихомиров А.Л., Юдина Т.А. Патогенетическое обоснование гормонального лечения первичной дисменореи. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, 2012, 5: 20-24. / Tikhomirov AL, Yudina TA. Pathogenetic substantiation of hormonal treatment of primary dysmenorrhea. *Reproduktivnoe Zdorovye Detey i Podrostkov*, 2012, 5: 20-24.
- Debski R, Niemiec T, Mazurec M, Debska M. Comparative efficacy and tolerability of droteravine 80 mg and ibuprofen 400 mg in patients with primary dysmenorrhea protocol DOROTA. *Ginecol, Pol*, 2007, 78: 933-938.
- Джобава Э.М., Логинова К.Б. Дисменорея. Современный взгляд на этиопатогенез и терапию в практике акушера-гинеколога. *Акушерство и гинекология*, 2014, 11: 23-28. / Jobava EM, Loginova KB. Dysmenorrhea. A modern view of etiopathogenesis and therapy in the obstetrician-gynecologist practice. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2014, 11: 23-28.
- Елизаветина Г.А., Минущкин О.Н. Рациональный подход к выбору спазмолитиков для купирования абдоминальной боли. *Consilium medicum*, 2011, 8: 57-60. / Elizavetina GA, Minushkin ON. Rational choice of antispasmodics for relief of abdominal pain. *Consilium medicum*, 2011, 8: 57-60.
- Джамберардино М.А. Висцеральная боль. *Международная ассоциация по изучению боли, обновление клинической информации по боли*, 2005, XIII(6): 1-6. Доступно на: <http://www.iasppain.org>. Доступ был осуществлен в декабре 2011. / Jamberardino MA. Visceral pain. International Association for the Study of Pain, update of clinical information on pain, 2005, XIII (6): 1-6. Available at: <http://www.iasppain.org>. It was accessed in December 2011.
- Tar A, Singer J. Safety profile of NO-SPA®. *Orvosi Hetilap*, 2002, 143: 559-562.
- Черкасова Н.Ю., Фомина А.В., Филиппова О.В. Алгоритм выбора терапии при лечении дисменореи в рамках консультирования в аптеке. *Фарматека*, 2013, 6: 38-43. / Cherkasova NYu, Fomina AV, Filippova OV. Algorithm for the choice of therapy to treat dysmenorrhea as part of patient counseling at the pharmacy counter. *Pharmateca*, 2013, 6: 38-43.
- Унянян А.Л. Возможности и перспективы применения оригинального дротаверина при дисменорее – результаты международного исследования. *Акушерство и гинекология*, 2015, 1: 116-123. / Unyanan AL. Opportunities and prospects for the use of original droteravine in dysmenorrhea: international study results. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2015, 1: 116-123.
- Pareek A, Chandurkar NB, Patil RT, Agrawal SN, Uday RB, Tambe SG. Efficacy and safety of aceclofenac and droteravine fixed-dose combination in the treatment of primary dysmenorrhea: a double-blind, double-dummy, randomized comparative study with aceclofenac. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2010, 152(1): 86-90.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Кулагина Наталья Владимировна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

А.Е. МИТИЧКИН<sup>1</sup>, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА<sup>2</sup>, С.В. АПРЕСЯН<sup>1</sup>, Д.Г. ГРОМОВ<sup>1,3</sup>, В.И. ДИМИТРОВА<sup>1</sup>, С.А. ПАПОЯН<sup>1,2,3</sup>, С.А. ХЛЫНОВА<sup>1</sup>, А.Г. ИШЕВСКИЙ<sup>1</sup>, О.А. СЛЮСАРЕВА<sup>1</sup>, В.А. ЗАМЕТАЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

<sup>3</sup> ФДПО ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

# МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ШЕЕЧНО-ПЕРЕШЕЕЧНОЙ И ШЕЕЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

## С ПРИМЕНЕНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ МАЛОИНВАЗИВНЫХ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Мультидисциплинарный подход в ведении пациенток с шеечно-перешеечной беременностью включает системное введение метотрексата, эмболизацию маточных артерий с последующей эвакуацией плодного яйца. Впервые в России использована новая методика комбинированного лечения шеечной беременности с сочетанным применением эмболизации маточных артерий и временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий, что позволило сохранить женщинам репродуктивную функцию.

**Ключевые слова:** шеечно-перешеечная беременность, шеечная беременность, эмболизация маточных артерий, временная баллонная окклюзия внутренних подвздошных артерий, аргоноплазменная коагуляция.

A.E. MITICHKIN<sup>1</sup>, Yu.E. DOBROKHOTOVA<sup>2</sup>, S.V. APRESYAN<sup>1</sup>, D.G. GROMOV<sup>1,3</sup>, V.I. DIMITROVA<sup>1</sup>, S.A. PAPOYAN<sup>1,2,3</sup>, S.A. KHLINOVA<sup>1</sup>, A.G. ISHEVSKY<sup>1</sup>, O.A. SLYUSAREVA<sup>1</sup>, V.A. ZAMETAEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev

<sup>2</sup> Russian State Medical University named after N.I. Pirogova

<sup>3</sup> The Department of X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment of the Russian State Medical University named after N.I. Pirogova  
MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THE TREATMENT OF CERVICAL-CERVICAL AND CERVICAL PREGNANCIES WITH THE USE OF MODERN LOW-INVASIVE X-RAY ENDOVASCULAR TECHNOLOGY

Multidisciplinary approach in the treatment cervical ectopic pregnancy has been developed, it includes the systemic use of methotrexate, the embolization of uterine arteries and follow-up fetal egg remove. The new method of combination treatment of cervical pregnancy of one-stage use of embolization uterine artery and temporary balloon occlusion of the internal iliac arteries was applied for the first time in Russia. This algorithm helps to preserve the reproductive function of women.

**Keywords:** cervical ectopic pregnancy, embolization of uterine arteries, temporary balloon occlusion of internal iliac arteries, argon-plasma coagulation.

**В** связи с увеличением частоты встречаемости внематочной беременности и негативными последствиями ее для репродуктивного здоровья женщины до настоящего времени данная проблема не теряет своей актуальности. Материнская смертность в РФ в 2015 г., по данным Росстата, составила 10,1 на 100 000 живорождений по сравнению с 2014 г. – 10,8, а по данным Минздрава, – 11,0 по сравнению с 2014 г. – 11,3. По данным Минздрава России, материнская смертность по причине осложненной внематочной беременности составляет 4 на 100 000 родившихся живыми, причем в сравнении с 2013 г. этот показатель уменьшился на 52,4%. В структуре гинекологических заболеваний внематочная беременность составляет 9,5%, она же приводит к 47% экстренных вмешательств [1]. В Москве в 2016 г., по данным департамента здравоохранения, от внематочной беременности умерла одна женщина, что составляет 4% в структуре причин материнской смертности [2].

В клинической практике особый интерес представляют редкие формы эктопической беременности, при которых диагностика значительно затруднена, а следовательно, возникают сложности со своевременным хирургическим лечением [3].

Шеечная беременность – редкая форма эктопической беременности, при которой прикрепление и развитие плодного яйца происходят в канале шейки матки. Частота его возникновения варьирует от 1 на 9000–12000 беременностей и составляет 0,1–0,4% [4, 5]. Различают истинную шеечную беременность, когда плодное яйцо располагается в канале шейки матки, и шеечно-перешеечную беременность, характеризующуюся прикреплением плодного яйца в канале шейки матки и в области перешейка [6]. Причинами аномального прикрепления плодного яйца при шеечной беременности становятся изменения эндометрия, обусловленные частыми искусственными абортными, повторными диагностическими выскабливаниями слизистой обо-

лочки матки, эндометритом, длительным применением внутриматочных контрацептивов. Проникновению плодного яйца в канал шейки матки могут способствовать подслизистые миоматозные узлы, рубцовые изменения в области внутреннего маточного зева, вызванные предыдущими оперативными вмешательствами, а также истмико-цервикальная недостаточность. Ворсины хориона при шеечной беременности глубоко прорастают всю стенку шейки матки и внедряются в околоматочную клетчатку. По мере роста плодного яйца происходит истончение стенок шейки матки и отслойка плаценты. Хорошо развитая сеть кровеносных сосудов и наличие варикозных узлов в шейке матки способствуют возникновению кровотечения [6].

В течение нескольких десятилетий гистерэктомия была единственным методом лечения шеечной беременности [5] (рис. 1).

В настоящее время многочисленные зарубежные публикации свидетельствуют о наличии различных успешных методов лечения либо в изолированном, либо в сочетании использовании, в зависимости от срока гестации и глубины инвазии хориона в шейку матки. Медикаментозная терапия метотрексатом или метотрексатом в сочетании с фолиевой кислотой используется в соответствии с рекомендациями ASRM (2006); ACOG (2015); POAG (2014); RCOG (2016) [7–10]. Длительное системное применение цитостатиков вызывает множество нежелательных эффектов (стоматит, токсический гепатит, кровотечение) и малоэффективно при прогрессирующей беременности с хорошо развитым хорионом. Их локальное применение ведет к длительному персистенции беременности и присоединению инфекции на фоне длительно продолжающихся кровянистых выделений [6].

Чтобы избежать гистерэктомии и сохранить фертильность, применяется наложение циркулярного (кругового) шва на шейку матки, интрацервикальная тампонада баллонным катетером, использование двойных баллонных катетеров для цервикальной тампонады [11], гистероскопическая резекция ложа плодного яйца [5, 12], селективная эмболизация маточных артерий (ЭМА), перевязка маточных сосудов, внутренних подвздошной артерии, временная баллонная окклюзия общих подвздошных артерий [5]. Для лечения шеечной беременности с применением ЭМА в качестве основного метода зарубежными авторами были предложены следующие методики: ЭМА + тампонада шейки матки баллонным катетером Фолея + инъекции метотрексата 1 мг/кг/сут, ЭМА желатиновой губкой + выскабливание, ЭМА платиновыми спиралями + инъекции метотрексата. Кроме того, ЭМА может использоваться после неудачных попыток применения метотрексата и лигирования сосудов [13].

В настоящее время в РФ для лечения шеечной беременности применяется системное введение метотрексата изолированно или в сочетании с ЭМА [14], с последующим кюретажем, наложение циркулярного (кругового) шва на шейку матки, и перевязка нисходящих ветвей маточных артерий [6].

В Российской Федерации инструкцией по применению метотрексата не предусмотрены показания и схемы

лечения внематочной беременности, в связи с чем его использование of 1label может рассматриваться лишь как альтернатива оргоаноуносящей операции при необходимости сохранения репродуктивной функции после решения этического комитета только в гинекологических стационарах медицинских организаций третьего уровня, после получения информированного добровольного согласия пациентки [15–17].

В работах российских авторов установлено, что комплексное лечение шеечной беременности с применением ЭМА, внутриаириальным введением метотрексата позволило снизить риск развития кровотечения и сохранить репродуктивную функцию у молодых пациенток [6, 18].

С увеличением срока гестации и массивной инвазией хориона в шейку матки этих методов оказывается недостаточно и развивается массивное кровотечение, заканчивающееся гистерэктомией, что обосновывается особенностями кровоснабжения шейки матки, которая получает основное кровоснабжение от нисходящих ветвей маточных артерий и от восходящих ветвей влагалищных артерий, которые непосредственно могут отходить от внутренних подвздошных, из влагалищных сплетений.

В гинекологическом отделении ГКБ им. Ф.И. Иноземцева с 2015 по 2017 г. пролечено 5 пациенток с шеечно-перешеечной беременностью и 2 пациентки с шеечной беременностью.

При шеечно-перешеечной беременности лечебный подход основывался на системном введении метотрекса-

**Рисунок 1.** Удаленная матка с прогрессирующей шеечной беременностью



та 50 мг/м<sup>2</sup> с последующей эмболизацией маточных артерий и отсроченной эвакуацией плодного яйца.

При шеечно-перешеечной беременности с большой глубиной инвазии хориона в шейку матки проводили системное введение метотрексата 50 мг/м<sup>2</sup> с последующей эмболизацией маточных артерий и при сохраняющемся кровоснабжении плодного яйца из восходящих ветвей влагалищных артерий проводили временную баллонную окклюзию внутренних подвздошных артерий с последующей эвакуацией плодного яйца и аргоноплазменной коагуляцией его ложа.

Эффективность предложенных лечебных подходов продемонстрирована в клинических примерах.

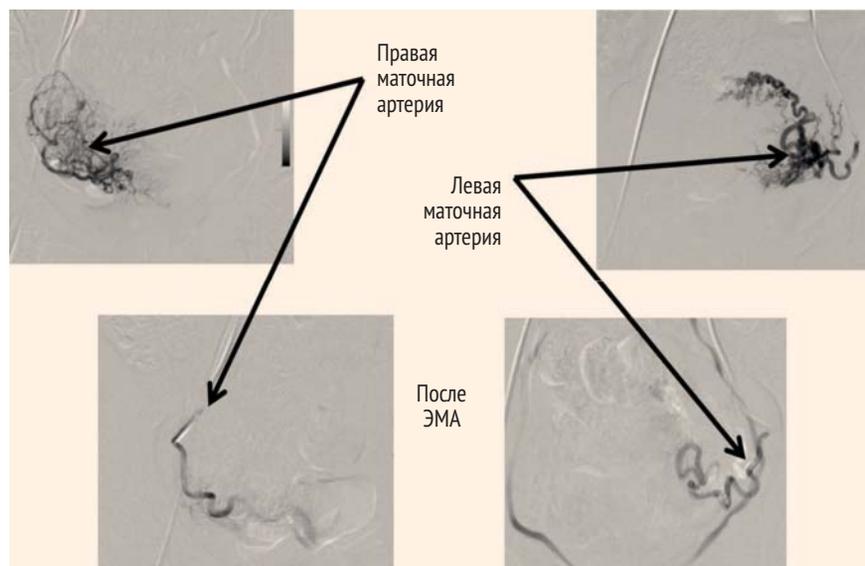
### Клинический пример 1

Пациентка М., 33 года, поступила с жалобами на тошноту, кровяные выделения из половых путей, боли внизу живота, потерю в весе 8 кг.

Из анамнеза: данная беременность четвертая, наступила самостоятельно. При сроке беременности 4–5 недель обратилась в частную клинику для медикаментозного прерывания беременности. Проведено медикаментозное прерывание беременности по схеме (мифепристон + мизопро- стол) без эффекта. В течение недели беспокоили тошнота, рвота. Потеряла в весе 8 кг. По данным УЗИ органов малого таза: маточная беременность 7–8 недель. Ретрохориальная гематома. Инвазия трофобласта в послеоперационный рубец на матке после кесарева сечения? Двурогая матка. Обратилась с вышеперечисленными жалобами в стационар. Менструальная функция не изменена. Детородная функция: всего беременностей 4, из них: родов 2 (кесарево сечение в левой матке в 2010-м, в 2011-м), медицинский аборт – 1.

При УЗИ с цветовым доплеровским картированием эхо-признаки неполного удвоения матки, прогрессирующей шеечно-перешеечной беременности 7–8 недель в левой матке, рубца на матке, ретрохориальной гематомы. Нельзя исключить признаки инвазии трофобласта в послеоперационный рубец (рис. 2).

**Рисунок 3.** Эмболизация левой и правой маточных артерий



**Рисунок 2.** Прогрессирующая шеечно-перешеечная беременность 8–9 недель в левой матке



Учитывая потерю в весе 8 кг, тошноту, периодическую рвоту, от введения метотрексата по схеме решено отказаться ввиду большого числа побочных эффектов. В связи с высоким риском кровотечения рекомендовано произвести ЭМА (рис. 3) с последующей эвакуацией плодного яйца под контролем лапароскопии с целью контроля инвазии трофобласта в послеоперационный рубец (рис. 4).

**В клинической практике особый интерес представляют редкие формы эктопической беременности, при которых диагностика значительно затруднена, а следовательно, возникают сложности со своевременным хирургическим лечением**

При артериографии установили контрастирование артериальной сети плодного яйца, анастомозирование аркуатных ветвей левой и правой маточных артерий, определили диаметр кровоснабжающих артерий и приоритетное кровоснабжение. На ангиограммах визуализируется приоритетное кровоснабжение из левой маточной

артерии, что связано с локализацией плодного яйца в шеечно-перешеечной области левой матки. С контрлатеральной стороны произведена селективная ЭМА микросферами Embosphere 700–900 микрон (Merit Medical). На контрольных ангиограммах маточные артерии визуализируются только в проксимальных сегментах, внутриматочная артериальная сеть не контрастируется (рис. 3).

После ЭМА в развернутой операционной под контролем лапароскопии произведена эвакуация плодного яйца из шеечно-перешеечной области левой матки. Лапароскопический контроль производился с целью оценки глубины инвазии хориона в послеоперационный рубец. При обнаружении инвазии трофобласта дополнительно было бы

проведено иссечение рубца и метропластика, что в нашем случае не потребовалось.

Кровопотеря во время эвакуации плодного яйца из шеечно-перешеечной области левой матки составила 70,0 мл. На 4-е сутки пациентка в удовлетворительном состоянии выписана из стационара.

Благодаря адекватному подходу и правильно проведенному лечению с применением малоинвазивных виде-эндоскопических и рентгенэндохирургических технологий пациентке сохранена репродуктивная функция.

## Клинический пример 2

Беременная Р., 29 лет, поступила в гинекологическое отделение с диагнозом «Шеечная беременность 9–10 недель».

Из анамнеза: данная беременность пятая, наступила самостоятельно. На учете в женской консультации не состоит. Шеечная беременность диагностирована при УЗИ амбулаторно. Менструальная функция не изменена. Детородная функция: всего беременностей 5 (данная), из них родов 2 (2012, 2014 гг.). Мед. аборт: 2 – хирургические в 2013, 2016 гг.

При двуручном бимануальном исследовании влагалищная часть шейки матки укорочена до 2,5 см, бочкообразной формы, цианотична, наружный зев расположен эксцентрично, края его резко истончены. Укороченная часть шейки матки переходит в плодместилище – мягкое образование, по величине соответствующее сроку беременности. Над плодместилищем и несколько сбоку от него пальпируется тело матки – плотное, незначительно крупнее нормы. В-ХГЧ – 15 000 МЕ.

При УЗИ с цветовым доплеровским картированием матка размерами 64 x 49 x 62 мм, строение миометрия не изменено. М-эхо 5 мм. В шейке матки ниже внутреннего лоцировалось плодное яйцо, размеры эмбриона соответствовали 9–10 неделям, сердцебиение регистрировалось, высокая васкуляризация перитрофобластической области. Глубина инвазии хориона в шейку матки

составила 8 мм. Толщина шейки матки в области инвазии хориона 2 мм (рис. 5).

Учитывая срок гестации прогрессирующей шеечной беременности 9–10 недель, глубину инвазии хориона 8 мм в стенку шейки матки, заинтересованность пациентки в дальнейшей репродуктивной функции, высокий риск массивного кровотечения, решено провести комбинированное лечение с сочетанным применением эмболизации маточных артерий и временной баллонной окклюзии внутренних подвздошных артерий.

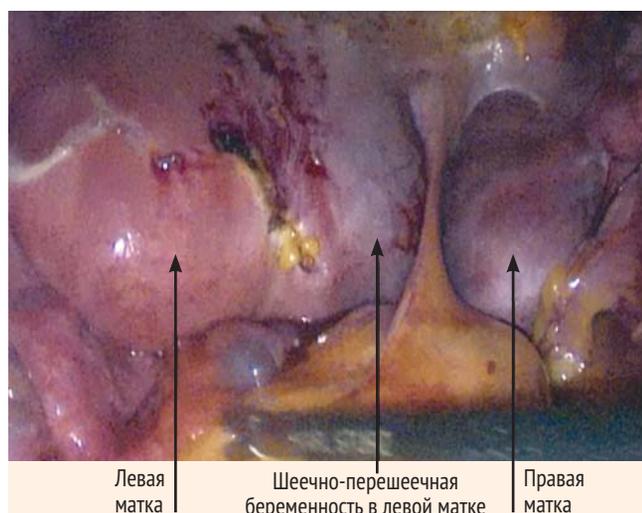
***В течение нескольких десятилетий гистерэктомия была единственным методом лечения шеечной беременности. В настоящее время многочисленные зарубежные публикации свидетельствуют о наличии различных успешных методов лечения либо в изолированном, либо в сочетанном использовании, в зависимости от срока гестации и глубины инвазии хориона в шейку матки***

На первом этапе произведено системное введение метотрексата согласно клиническим рекомендациям [4] в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> по заключению врачебной комиссии [16] и подписанием пациентки добровольного информированного согласия [17].

Затем произведена селективная ЭМА. При артериографии выявлено, что маточные артерии гипертрофированы, патологически изменены. Для ЭМА использовались частицы 700–900 микрон (Merit Medical). На контрольных ангиограммах маточные артерии визуализируются только в проксимальных сегментах, внутриматочная артериальная сеть не контрастируется (рис. 6), но происходило контрастирование сосудов плодного яйца за счет восходящих ветвей влагалищных артерий, отходящих от внутренних подвздошных (рис. 7).

Учитывая данную ситуацию, проведена временная баллонная окклюзия внутренних подвздошных артерий.

**Рисунок 4.** Лапароскопическая картина после ЭМА



**Рисунок 5.** Прогрессирующая шеечная беременность 9–10 недель

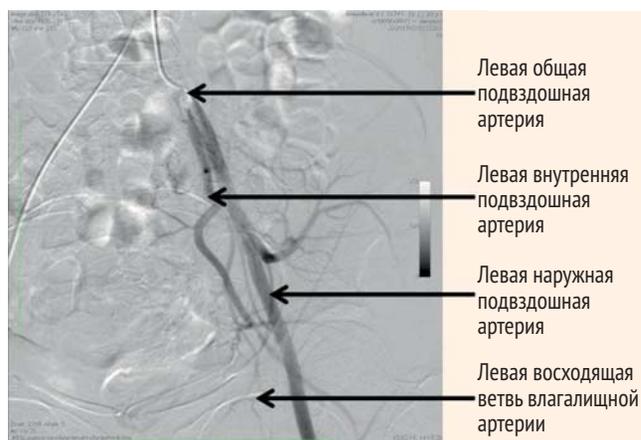


Селективно контралатерально из бедренного доступа с помощью гидрофильных проводников 0,035 дюйма катетеризованы левая и правая внутренние подвздошные артерии (ВПА). Выполнена субтракционная ангиография. В ВПА заведены баллонные катетеры 7,0 × 40 мм и спозиционированы точно ниже бифуркации общей подвздошной артерии, баллоны раздуты под давлением 6 атм. При контрольной ангиографии ВПА не контрастируются, сосуды плодного яйца не контрастируются, кровоток по общим и наружным подвздошным артериям сохранен (рис. 8).

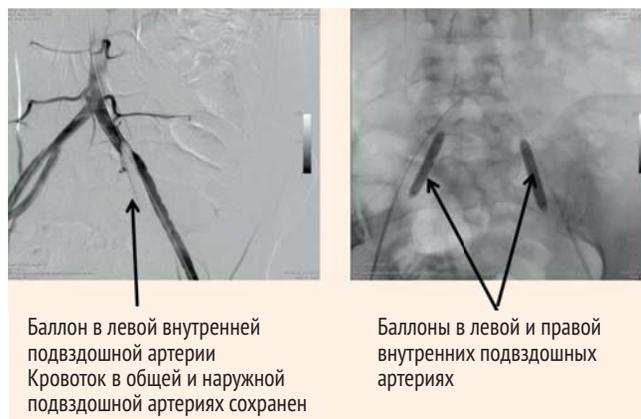
**При шеечной беременности сроком гестации 7 недель и более и глубине инвазии хориона 5 мм и более в строму в шейку матки – при сохраняющемся кровоснабжении плодного яйца из восходящих ветвей влагалищных артерий – проводили временную баллонную окклюзию внутренних подвздошных артерий с последующей эвакуацией плодного яйца и аргоноплазменной коагуляцией его ложа**

В условиях развернутой операционной произведена эвакуация плодного яйца вакуумэксхелеатором под контролем УЗИ. После эвакуации плодного яйца произведена аргоноплазменная абляция ложа: учитывая глубину инвазии хориона и активное кровоснабжение данного участка, толщину шейки матки 2 мм, проникающую способность факела аргоновой плазмы от 0,5 до 3 мм, этот метод коагуляции является максимально приемлемым в данной ситуации [19]. Затем произведено сдувание баллонных катетеров, кровотечения из ложа не наблюдалось, после чего произведено их удаление. Общая кровопотеря составила 100,0 мл, окклюзия внутренних подвздошных артерий – 20 минут. В послеоперационном периоде

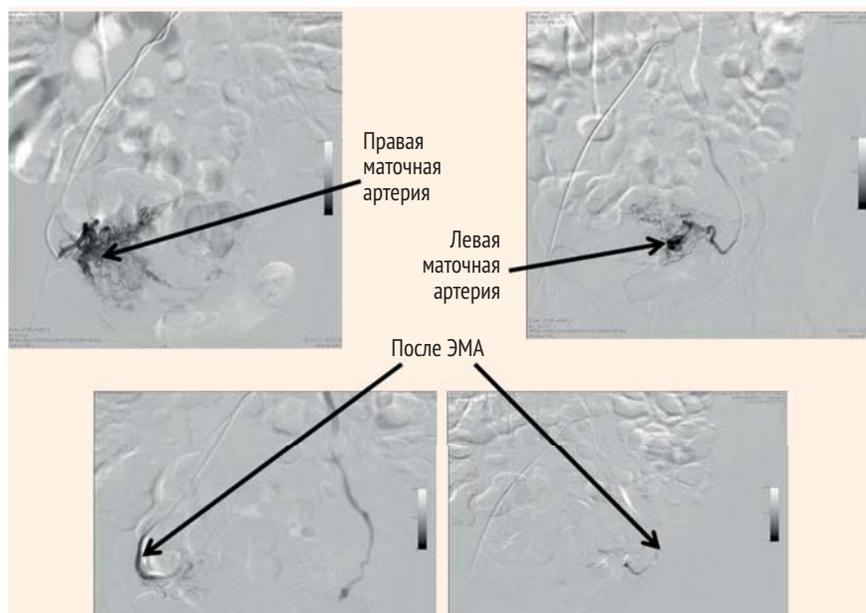
**Рисунок 7. Контрастирование после ЭМА**



**Рисунок 8. Временная баллонная окклюзия внутренних подвздошных артерий**



**Рисунок 6. Эмболизация левой и правой маточных артерий**



пациентке проводилась антибактериальная и противовоспалительная терапия, динамический УЗИ-контроль и В-ХГЧ (рис. 9). В динамике В-ХГЧ прогрессивно снижался.

На 7-е сутки пациентка в удовлетворительном состоянии выписана из гинекологического стационара.

Комбинированное лечение шеечной беременности с системным введением метотрексата, с сочетанным применением эмболизации маточных артерий и временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий и последующей эвакуацией плодного яйца из шейки матки, а также дополнительной коагуляцией ложа факелом аргоновой плазмы позволило снизить риск кровотечения и сохранить репродуктивную функцию у молодой женщины.

Приведенные клинические примеры свидетельствуют о расширении возможностей применения ЭМА при шеечно-перешеечной беременности

**Рисунок 9.** Ложе плодного яйца в шейке матки на 7-е сутки после операции



в изолированном виде с последующей немедленной эвакуацией плодного яйца или в сочетании с системным введением метотрексата и отсроченной вакуум-аспирацией и при комбинированном лечении шеечной беременности в сочетании с временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий.

В России ЭМА при лечении шеечной беременности используется в течение последних 10 лет, и то в единичных стационарах. Разработанный и правильно подобранный алгоритм ведения под конкретную пациентку и определенную форму эктопической беременности позволяет адекватно провести лечение и сохранить репродуктивную функцию (рис. 10).

При лечении шеечно-перешеечной и шеечной беременности выбор тактики ведения основывался прежде всего на желании женщины сохранить репродуктивную функцию. На первом этапе проводилось системное введение метотрексата ( $50 \text{ мг/м}^2$ ) по схеме (без введения лейковорина) с последующей эмболизацией маточных артерий и отсроченной эвакуацией плодного яйца. При наличии противопоказаний к введению препарата переходили сразу к ЭМА и последующей срочной вакуум-аспирации. При подозрении на инвазию хориона в послеоперационный рубец на матке после кесарева сечения при шеечно-перешеечной беременности эвакуацию плодного яйца проводили под лапароскопическим контролем, при подтверждении прорастания – иссечение рубца с последующей метропластикой.

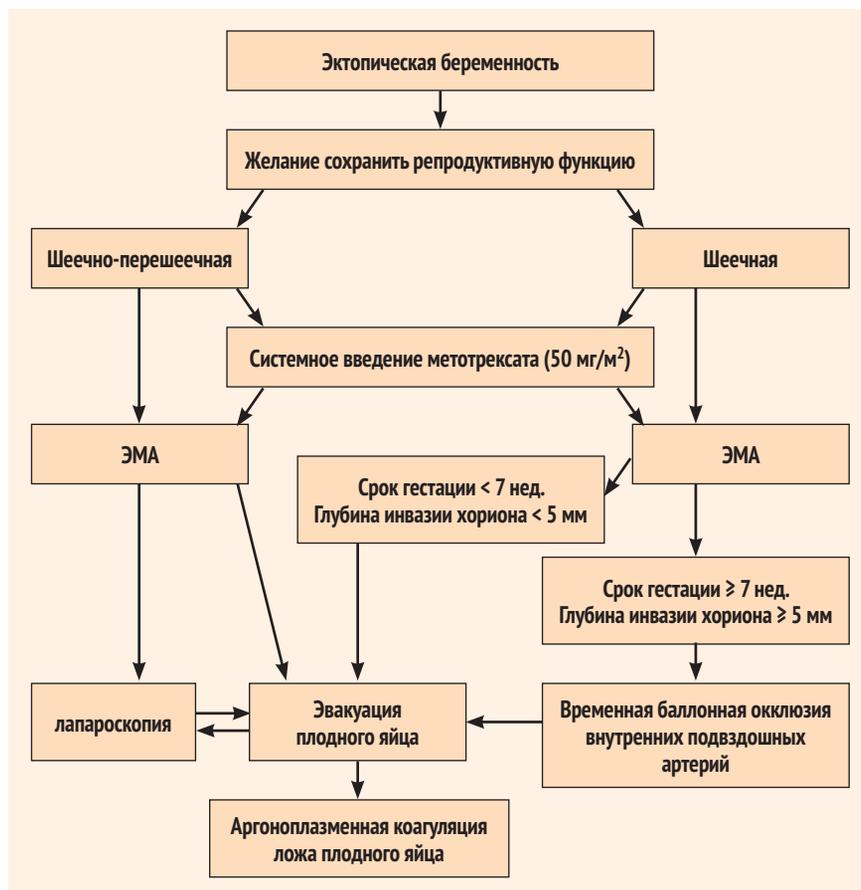
Тактика ведения пациенток с шеечной беременностью зависела от срока гестации, глубины инвазии

хориона в строуму шейки матки, особенности кровоснабжения. При шеечной беременности сроком гестации 7 недель и более и глубине инвазии хориона 5 мм и более в строуму в шейку матки – при сохраняющемся кровоснабжении плодного яйца из восходящих ветвей влагалищных артерий – проводили временную баллонную окклюзию внутренних подвздошных артерий с последующей эвакуацией плодного яйца и аргоноплазменной коагуляцией его ложа. Выбор срока гестации и глубины инвазии хориона обосновывается морфогенезом имплантационной площадки и маточно-плацентарной области, потому что первая волна инвазии трофобласта начинается с 4-й недели и продолжается до 8-й недели гестации и включает важнейшие процессы аутохтонного ангиогенеза в строуме мезенхимальных ворсин (с 20–21-го дня) и интенсивной инвазии цитотрофобласта в строуму шейки матки, характеризующейся гестационной перестройкой артерий и началом формирования маточноплацентарного кровотока.

Однонаправленная работа отделений многопрофильной больницы позволила оказать высокотехнологичную помощь пациенткам с такой тяжелой и сложной в лечении патологией.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

**Рисунок 10.** Алгоритм ведения пациенток с шеечно-перешеечной и шеечной беременностью



## ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Status Praesens, 2017, 872 с. / Radzinsky VE. Obstetric aggression. M.: Status Praesens, 2017, 872 p.
2. Конопляников А.Г. Отчет главного акушера-гинеколога ДЗ г. Москвы. М., 2017. / Konoplyannikov AG. Report of the chief obstetrician-gynecologist of the Moscow Department of Health. M., 2017.
3. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения», утвержденные Минздравом России и РОАФ от 7 июня 2016 г. N15-0/10/2-3482. 32 с. / Clinical guidelines (treatment regimen) «Miscarriage in early pregnancy: diagnosis and management tactics» approved by the Ministry of Health of Russia and the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists of June 7, 2016 N15-0/10/2-3482. 32 p.
4. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации «Клинические рекомендации (протокол лечения) «Внематочная (эктопическая) беременность» М.: 2017. / Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines (treatment regimen). Extra-uterine (ectopic) pregnancy M.: 2017.
5. Jehn-Hsiahn Yang, a Jin-Chung Shih, Kao-Lang Liu, et al Combined treatment with temporary intraoperative balloon occlusion of common iliac arteries and hysteroscopic endocervical resection with postoperative cervical balloon for intractable cervical pregnancy in an infertile woman. *Fertility and Sterility*, 2007, 88: 5.
6. Гришин И.И., Доброхотова Ю.Э., Капранов С.А. Новые возможности в лечении шеечной беременности. *Лечебное дело*, 2010, 4: 93-97. / Grishin II, Dobrokhotova YuE, Kapranov SA. New opportunities for treatment of cervical pregnancy. *Lechebnoe Delo*, 2010, 4: 93-97.
7. Акушерство: национальное руководство. Коллектив авторов. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1080 с. / Obstetrics: national guidelines. Group of authors. Under the editorship of Savelieva GM, Sukhikh GT, Serova VN, Radzinsky VE. 2<sup>nd</sup> ed., updated and review. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 1080 p.
8. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy Green-top Guideline No. 21 RCOG/AEPU Joint Guideline, 2016. 41 p.
9. Early Pregnancy loss. ACOG. Practice Bulletin Number 150. *Obstetrics and gynecology*, 2015, 125(5): 1258-1267.
10. Costa C, Santos F, Santos L, et al Cervical ectopic pregnancy successfully treated with local methotrexate injection. *Fertility and sterility*, 2008, 90: 5.
11. Zambrano N, Reilly J, Moretti M, et al Double Balloon Cervical Ripening Catheter for Control of Massive Hemorrhage in a Cervical Ectopic Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 2017. Article ID 9396075, 4 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/9396075>.
12. Саркисов С.Э., Демидов А.В., Мананникова О.В., Араблинский А.В., Фомин В.Н. Опыт органосохраняющего лечения шеечной беременности с использованием селективной эмболизации маточных артерий и гистерорезектоскопии. *Акушерство и гинекология*, 2015, 4: 95-100. / Sarkisov SE, Demidov AV, Manannikova OV, Arablinsky AV, Fomin VN. Experience of organ-preserving treatment of cervical pregnancy using selective uterine artery embolization and hysteroscopic resection. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2015, 4: 95-100.
13. Sherer DM, Lysikiewicz A, Abulafia O. Viable cervical pregnancy managed with systemic Methotrexate, uterine artery embolization, and local tamponade with inflated Foley catheter balloon. *Am J Perinatal*, 2003, 20(5): 263-267.
14. Адамян Л.В., Чернова И.С., Козаченко А.В. Комбинированное лечение женщин с шеечной беременностью. *Акушерство и гинекология*, 2012, 2: 103-108. / Adamyan LV, Chernova IS, Kozachenko AV. Combined treatment of women with cervical pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2012, 2: 103-108.
15. Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» / Order of the Ministry of Health of Russia No. 572n «On approval of the procedure for rendering medical care for the profile of obstetrics and gynecology» (excluding the use of assisted reproductive technologies) of November 12, 2012.
16. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 мая 2012 г. №502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» с изменениями и дополнениями от 2 декабря 2013 г. (зарегистрирован в Минюсте России, регистрационный №24516 от 09.06. 2012). / Decree of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 502n «On approval of the procedure for creating and managing the medical commission of the medical organization» of May 5, 2012 as amended on December 2, 2013 (registered with the Ministry of Justice of Russia, registration No. 24516 dated June 09, 2012);
17. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. №1177н г. Москва «Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств, форм информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и форм отказа от медицинского вмешательства» Зарегистрирован в Минюсте РФ 28 июня 2013 г. Регистрационный №28924. Перечень определяется приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 апреля 2012 г. №390н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 5 мая 2012 г., регистрационный №24082). / Decree of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1177n «On approval of the procedure for giving a voluntary informed consent to medical intervention and refusing medical intervention in respect of certain types of medical interventions, forms of voluntary informed consents to medical intervention and forms of refusal of medical intervention» of December 20, 2012 Moscow Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on June 28, 2013 Registration No. 28924. The list is approved by Decree of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No 390n of April 23, 2012 (registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on May 5, 2012, registration number 24082).
18. Доброхотова Ю.Э., Гришин И.И., Ибрагимова Д.М., и др. Лечение шеечной беременности методом эмболизации маточных артерий с внутривенным введением метотрексата и вакуум-аспирацией плодного яйца. *Оперативная гинекология*, 2014, 4: 58-61. / Dobrokhotova YuE, Grishin II, Ibragimova DM, et al. Treatment of cervical pregnancy by embolization of uterine arteries with intra-arterial injection of methotrexate and vacuum-aspiration of the gestational sac. *Operativnaya Ginekologiya*, 2014, 4: 58-61.
19. Радзинский В.Е., Глухов Е.Ю. Радиоволновая и аргоновая плазма в практике акушера-гинеколога. М.: Status Praesens, 2016. 216 с. / Radzinsky VE, Glukhov EYu. Radio-wave and argon plasma in the obstetrician-gynecologist's practice. M.: Status Praesens, 2016. 216 p.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Митичкин Александр Евгеньевич** – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** – профессор, д.м.н., зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Заслуженный врач РФ

**Апресян Сергей Владиславович** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ГБОУ ВПО «Российского университета дружбы народов», заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»

**Громов Дмитрий Геннадьевич** – д.м.н., зав. кафедрой рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», зав. отделением рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»

**Димитрова Валентина Ивановна** – к.м.н., зав. гинекологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»

**Папоян Симон Ашотович** – к.м.н., зав. отделением сосудистой хирургии ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ», доцент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», доцент кафедры рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

**Хлынова Светлана Анатольевна** – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

**Слюсарева Ольга Александровна** - к.м.н., врач акушер-гинеколог ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»

**Ишевский Александр Геннадьевич** – врач рентгенэндоваскулярный хирург ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»

**Заметаев Виктор Александрович** – врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»

www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА  
С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ  
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

105082,  
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425  
факс: 8 495 780 3426  
remedium@remedium.ru

Реклама

## ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАНПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего

щего вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес [filippova@remedium.ru](mailto:filippova@remedium.ru) или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.