

**Рекомбинантные  
технологии  
для полноценной жизни**

## Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

Регистрационный номер: ЛСР-010225/09 от 15.12.2009. Торговое название препарата: Коагил-VII. МНН: эптаког альфа (активированный). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

	1,20 (60 КЕД/ 60 тыс. МЕ)	2,40 (120 КЕД/ 120 тыс. МЕ)	4,80 (240 КЕД/ 240 тыс. МЕ)
натрия хлорид (Eur. Ph.)	5,84	11,68	23,36
кальция хлорида дигидрат (Eur. Ph.)	2,94	5,88	11,76
глицероглицин (Eur. Ph.)	2,64	5,28	10,56
полисорбат-80 (Eur. Ph.)	0,14	0,28	0,56
маннитол (Eur. Ph.)	60,00	120,00	240,00

1КЕД соответствует 1000 МЕ. Растворитель — вода для инъекций. 1 мл приготовленного раствора содержит эптаког альфа (активированный) — 0,6 мг. Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код ATХ: B02BD08.

Реклама



### Показания к применению:

Для остановки кровотечений и профилактики их развития при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур у пациентов с гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX; врожденным дефицитом фактора свертывания крови VII; тромbastенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

### Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам мышей, хомячков или коров, а также к активному компоненту препарата и вспомогательным веществам.

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ №7 (2019) • АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ



**медицинский  
совет**  
**2019 | № 7**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

**АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ**



НОВИНКА



RU77.99.88.003.E.001560.04.17 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.

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.

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

БАД, не является лекарственным средством

L.RU.MKT.CC.05.2018.2271

# ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2019 ГОД



ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ  
ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ  
ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ  
РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Пресса России»

«Подписные издания»,

Официальный каталог ФГУП «Почта России»

индекс 88144

индекс П5802

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официального дилера:

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

ООО «Информнаука»,  
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,  
[www.informnauka.com](http://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](http://www.ural-press.ru)

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

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

### 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 № MC/900-19				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2019 год	комплект	1	6 534,00
			Итого	6 534,00
			В том числе НДС	594,00
			Всего к оплате	6 534,00

К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.

Руководитель предприятия 

(Макарова Е.Н.)

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ» ИНН 7701669956\770101001	р/счет	4070281043800059976
Банк получателя: ПАО СБЕРБАНК г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	3010181040000000225





# медицинский совет

2019 | № 7

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



**УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:**  
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

**Главный редактор:**

Айдар Ишмукаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

**Шеф-редактор:** Александр Хитров

**Ответственный за выпуск:** Наталья Марченко

**Редакционная коллегия:** Людмила Головина, Ксения Кириллова, Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко

**Ответственный секретарь:** Мария Панарина

**Корректоры:** Сергей Палилов, Светлана Шведова

**Отдел продвижения и распространения:** Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

**Автор обложки:** Владимир Цеслер ©

**Тел./факс:** (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).

**Для корреспонденции:**

Россия, 105082, Москва, а/я 8. [www.remedium.ru](http://www.remedium.ru), [med-sovet.pro](http://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 Прессы 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 22 марта 2019 г. Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2019



**FOUNDER AND PUBLISHER:**

REMEDIUM GROUP LLC

**Editor in Chief:**

Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, MD, Prof.

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

**Responsible to sign-off:** Natalia Marchenko

**Editorial team:** Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova, Irina Filippova, Yulia Cherednichenko

**Executive Secretary:** Mariya Panarina

**Correctors:** Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

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

**Cover Author:** Vladimir Tsesler ©

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

**Correspondence address:**

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.[www.remedium.ru](http://www.remedium.ru), [med-sovet.pro](http://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.

Printing house «Graphica» Ltd.: 5 Novolesnaya, Moscow.

The Issue was sent to the printer on March 22, 2019. The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC © MEDITINSKIY SOVET, 2019

## ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»

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 веще-

ства – 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. Малоизвестные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес [panarina@remedium.ru](mailto:panarina@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 аспирантами, молодыми учеными и соискателями платы за публикацию не взимается.



№ 7 2019

**АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА****И.А. АПОЛИХИНА, Е.М. НАЗИМОВА**Применение микроаблятивного фракционного CO<sub>2</sub>-лазерного фототермолиза для коррекции возраст-ассоциированных процессов вульвовагинальной области

8

**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ****Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА, В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ**

Неоперативное лечение миомы матки.

Эффективность использования селективного модулятора прогестероновых рецепторов

**А.Л. ТИХОМИРОВ, С.И. САРСАНИЯ, К.С. ТУСКАЕВ, Т.А. ЮДИНА**

Профилактика рецидивов патологии эндометрия

**И.В. КУЗНЕЦОВА, Л.В. ЕВСЮКОВА**

Нестероидные противовоспалительные средства в терапии женской тазовой боли

13

**КОНТРАЦЕПЦИЯ****Н.М. НАЗАРОВА, К.И. ГУСАКОВ, Е.Г. СЫЧЕВА**

ВПЧ и ассоциированные с ним заболевания шейки матки у женщин, применяющих гормональные методы контрацепции: лечебно-диагностическая тактика при аномальных результатах цитологии

21

**О.И. ЛИСИЦЫНА, Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ**

Обзор терапевтических возможностей комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиол валерат и диеногест

27

**В.Е. БАЛАН, Я.З. ЗАЙДИЕВА, Е.В. ТИХОМИРОВА**

Эффективное лечение кожных и метаболических проявлений гиперандrogenемии – комплексное улучшение качества жизни

**БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ****Д.Н. КОКОЕВА, М.К. МЕДЖИДОВА, Н.А. ЛОМОВА,****Н.Е. КАН, В.Л. ТЮТЮННИК**

Профилактика преждевременных родов у беременных с вагинальным кандидозом

34

**Н.Ю. ИВАННИКОВ, А.Е. МИТИЧКИН, В.И. ДИМИТРОВА,****О.А. СЛЮСАРЕВА, С.А. ХЛЫНОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА**

Современные подходы в лечении послеродовых гнойно-септических заболеваний

39

**Л.А. ОЗОЛИНЯ, Н.Р. ОВСЕПЯН, Т.Н. САВЧЕНКО**

Первый этап медицинской реабилитации пациенток после самопроизвольного выкидыша

45

**И.Ю. ИЛЬИНА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА**

Эффективность применения железа сульфата с аскорбиновой кислотой у беременных с дефицитом железа разной степени выраженности

52

**ИНФЕКЦИИ****Н.М. НАЗАРОВА, С.В. ПАВЛОВИЧ, Д.И. АТТОЕВА**

ВПЧ-ассоциированные заболевания у женщин и мужчин: принципы диагностики, лечения, профилактики

58

**А.А. БАЛУШКИНА, Н.Е. КАН, В.Л. ТЮТЮННИК**

Терапия инфекций мочевыводящих путей в гинекологической практике

70

**И.О. МАЛОВА, И.Г. АФАНАСЬЕВА**

Бактериальный вагиноз: есть ли альтернатива традиционным препаратам?

76

**ACTUAL PROBLEM****Inna A. APOLIHINA, Evgeniya M. NAZIMOVA**Application of microablative fractional CO<sub>2</sub>-laser photothermolysis for correction of age-associated processes of vulvovaginal area**CLINICAL OBSERVATION****Elmira R. DOVLETKHANOVA, Elena A. MEZHEVITINOVA, Vera N. PRILEPSKAYA**

Non-surgical treatment of uterine fibroids. Efficacy of the selective progesterone receptor modulator

**Alexander L. TIKHOMIROV, Svetlana I. SARSANIA, Kazbek S. TUSKAYEV, Tatyana A. YUDINA**

Prevention of recurrent endometrial pathology

**Irina V. KUZNETSOVA, Lyudmila V. EVSYUKOVA**

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for management of pelvic pain in women

**CONTRACEPTION****Niso M. NAZAROVA, Kirill I. GUSAKOV, Elena G. SYCHEVA**

HPV and HPV-associated cervical diseases in women, who use hormonal methods of contraception: diagnostic and treatment management of abnormal cytology test results

**Olga I. LISITSYNA, Elena G. KHILKEVICH**

Overview of the therapeutic possibilities of combined oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest

**Vera E. BALAN, Yana Z. ZAYDIEVA, Elena V. TIKHOMIROVA**

Effective treatment of skin and metabolic manifestations of hyperandrogenism: a comprehensive improvement of quality of life

**PREGNANCY AND CHILDBIRTH****Diana N. KOKOEGA, Marzhanat K. MEDZIDOVA, Natalia A. LOMOVA, Natalia E. KAN, Victor LTYUTYUNNIK**

Prevention of premature birth in pregnant women with vaginal candidiasis

**Nikolai Yu. IVANNIKOV, Alexander E. MITICHKIN, Valentina I. DIMITROVA, Olga A. SLYUSADEVА, Svetlana A. KHLYNOVA, Yulia E. DOBROKHOTova**

Modern approaches to the treatment of postpartum purulent-septic diseases

**Lyudmila A. OZOLINYA, Nona R. HOVSEPYAN, Tatyana N. SAVCHENKO**

First stage of medical rehabilitation of patients after spontaneous miscarriage

**Irina YU. ILYINA, Julia E. DOBROHOTova**

Efficacy of iron sulfate with ascorbic acid in pregnant women with iron deficiency of varying degrees of severity

**INFECTIONS****Niso M. NAZAROVA, Stanislav V. PAVLOVICH, Dzhamilya I. ATTOEVA**

HPV-associated diseases in women and men: principles for diagnosis, treatment, prevention

**Anna A. BALUSHKINA, Natalia E. KAN, Victor L. TYUTYUNNIK**

Therapy of urinary tract infections in gynecological practice

**Irina O. MALOVA, Irina G. AFANASYEVA**

Bacterial Vaginosis: Is there an alternative to traditional drugs?

82

87

93

**О.И. МАРУШКИНА**  
Терапия бактериального вагиноза  
у небеременных пациенток

#### **РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ И ВРТ**

**А.Е. МИТИЧКИН, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, Н.Ю. ИВАННИКОВ,**  
**В.И. ДИМИТРОВА, О.А. СЛЮСАРЕВА, С.А. ХЛЫНОВА,**  
**В.А. ЛЮБЕШКИНА, Т.Г. МУСТАФАЕВА**

Репродуктивные исходы после хирургического  
лечения миомы матки

**Е.Г. НАЗАРЕНКО**

Магний и женская репродуктивная система

#### **ПРЕ- И ПОСТМЕНОПАУЗА**

**О.В. ЯКУШЕВСКАЯ**

Менопауза – новый старт в женской судьбе

#### **ПРАКТИКА**

**Т.А. ФЕДОРОВА, Р.Г. ШМАКОВ, О.В. РОГАЧЕВСКИЙ, А.В. ПЫРЕГОВ,**  
**А.А. ВИНИЦКИЙ, А.Ю. КОРОЛЕВ, Т.Ю. ИВАНЕЦ, М.М. ПИРОГОВА**

Менеджмент крови пациентки в акушерской практике  
при врастании плаценты

**Т.А. СТОЛЕТОВА**

Подготовка кишечника к колоноскопии женщин  
с патологией органов репродуктивной системы

**В.Е. ЖОРОВА**

Терапия железодефицитной анемии  
у пациенток гинекологического профиля

**104**

**Olga I. MARUSHKINA**  
Therapy of bacterial vaginosis  
in non-pregnant patients

#### **REPRODUCTIVE HEALTH AND ART**

**Aleksandr E. MITICHKIN, Yulia E. DOBROKHOTOVA, Nikolay YU.**  
**IVANNIKOV, Valentina I. DIMITROVA, Olga A. SLYUSAREVA, Svetlana**  
**A. KHLYNOVA, Vera A. LYUBESHKINA, Tatyana G. MUSTAFAEVA**

Reproductive outcomes following surgical removal of uterine fibroids

**119**

**Elena G. NAZARENKO**

Magnesium and female reproductive system

#### **PRE- AND POSTMENOPAUSAL**

**126**

**Oksana V. YAKUSHEVSKAYA**

The menopause – a new chapter giving women a lust for life

#### **PRACTICE**

**134**

**Tatiana A. FEDOROVA, Roman G. SHMAKOV, Oleg V. ROGACHEVSKY,**  
**Aleksey V. PYREGOV, Alexander A. VINITSKY,**  
**Alexey YU. KOROLEV, Tatiana U. IVANETS, Maria M. PIROGOVA**

Patient's blood management in obstetric practice with placenta accreta

**142**

**Tatyana A. STOLETOVA**

Preparation of the intestine for colonoscopy of women  
with reproductive system pathology

**148**

**Veronika E. ZHOROVA**

Therapy of iron-deficiency anemia  
in gynecological patients



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 рентгенорадиологии» 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

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

**Гарашенко 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, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального 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)

**Мкртычян А.М.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГСМУ 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

**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 последипломного образования

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

**Хилькевич Е.Г.**, д.м.н., советник ФГБУ «Национальный исследовательский медицинский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России Министерства здравоохранения России

**Шестакова М.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующая 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

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



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

EDITORIAL REVIEW BOARD:

**Antsiferov M.B.**, Acad. of RANS, MD, Prof., GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, Department of Endocrinology and Dialetology

**Apolikhina I.A.**, 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

**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 E.R.**, 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 N.I.**, 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 Sverzhevskiy 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)

**Mkrtyumyan 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

**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.

**Priilepskaya 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, Voino-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

**Khilkevich E.G.**, Dr. of Sci.(Med.), Advisor of the Federal State Budgetary Institution Kulakov National Medical Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

**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



# 21/05/19

## XV Научно-практическая конференция **СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ**

**09.00 – 18.00**

**Москва, Новый Арбат, 36  
здание Правительства Москвы  
Малый конференц-зал**

### **Научные руководители:**

#### **Ирина Николаевна Захарова**

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, главный педиатр Центрального Федерального округа РФ (2012-2017), Почетный профессор Научного центра здоровья детей Минздрава России

#### **Андрей Леонидович Заплатников**

Доктор медицинских наук, профессор, врач-педиатр высшей категории, декан педиатрического факультета ФГБОУ ДПО "РМАНПО" Минздрава России

#### **Исмаил Магомедович Османов**

Доктор медицинских наук, профессор, главный педиатр г. Москвы, главный врач детской клинической больницы им. З.Л. Башляевой ДЗМ

Реклама

**МЕДЗНАНИЯ<sup>+</sup>**

Москва, Большой Картеный пер., 7

+7 495 699 14 65

+7 495 699 81 84

[www.medq.ru](http://www.medq.ru)

[info@medq.ru](mailto:info@medq.ru)

# 2019

## КОНГРЕССЫ И СЕМИНАРЫ

для акушеров-гинекологов

Белгород, Омск, Красноярск,  
Уфа, Пермь, Воронеж,  
Краснодар

Цикл научно-практических  
конференций  
**«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ –  
ЗДОРОВЬЕ НАЦИИ»\***



16–18 мая  
Москва

VII Общероссийский конгресс  
с международным участием  
**«РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ:  
ОТ ПРЕГРАВИДАРНОЙ  
ПОДГОТОВКИ К ЗДОРОВОЙ  
ГЕСТАЦИИ. ПРОБЛЕМЫ ВРТ»**

Отель «AZIMUT Олимпик»



18–19 октября  
Ростов-на-Дону

III Общероссийский  
научно-практический семинар  
**«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ  
РОССИИ: ДОНСКИЕ СЕЗОНЫ»**

Конгресс-центр Don-Plaza

7–9 февраля  
Санкт-Петербург



V Общероссийская конференция  
с международным участием  
**«ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА:  
ОТ ПРЕГРАВИДАРНОЙ  
ПОДГОТОВКИ  
МАТЕРИНСТВА»**

**ПРОВЕДЕНО**  
Зарегистрировано  
**2797** участников

Отель «Санкт-Петербург»

14–16 марта  
Москва

IV Общероссийский семинар  
**«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ  
РОССИИ: ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ.  
ВЕСЕННИЕ ЧТЕНИЯ»**

Гостиница «Рэдиссон Славянская»

25–27 апреля  
Екатеринбург



IV Общероссийский  
научно-практический семинар  
**«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ  
РОССИИ: УРАЛЬСКИЕ ЧТЕНИЯ»**

Центр международной торговли

7–10 сентября  
Сочи



XII Общероссийский  
научно-практический семинар  
**«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ  
РОССИИ: ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ»**

X Всероссийская научно-  
практическая конференция  
и выставка «ГЛАВВРАЧ XXI ВЕКА»

Зимний театр  
и гранд-отель «Жемчужина»

14–16 ноября  
Москва

VI Общероссийская конференция  
**«ИНФЕКЦИИ И ИНФЕКЦИОННЫЙ  
КОНТРОЛЬ В АКУШЕРСТВЕ  
И ГИНЕКОЛОГИИ»**

Гостиница «Рэдиссон Славянская»

+7 (499) 346 3902

info@praesens.ru

praesens.ru

vk.com/praesens

facebook.com/stpraesens

instagram.com/statuspraesens

# Применение микроаблятивного фракционного CO<sub>2</sub>-лазерного фототермолиза для коррекции возраст-ассоциированных процессов вульвовагинальной области

И.А. АПОЛИХИНА<sup>1,2</sup>, Е.М. НАЗИМОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>3</sup> Клиника доктора Назимовой: 119517, Россия, г. Москва, проспект Вернадского, д. 127

## Информация об авторах:

**Аполихина Инна Анатольевна** – д.м.н., профессор, врач акушер-гинеколог высшей категории, физиотерапевт, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института последипломного образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(495) 735-10-55; e-mail: i\_apolikhina@oparina4.ru

**Назимова Евгения Михайловна** – врач акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики, главный врач Клиники доктора Назимовой; тел.: +7(495) 660-38-55; e-mail: doctor@nazimova.com

## РЕЗЮМЕ

В течение жизни практически все женщины сталкиваются с патологическими изменениями вульвовагинальной области, вызванными различными причинами: дисплазией соединительной ткани, чрезмерными физическими нагрузками, родами, снижением уровня половых гормонов и т.д. Вульвовагинальные симптомы, не влияя значимо на продолжительность жизни, оказывают существенное влияние на ее качество. В связи с этим особую важность приобретают современные возможности коррекции этих состояний, особенно малопривычные.

В статье обсуждаются методы лечения и профилактики возраст-ассоциированных патологических изменений вульвовагинальной области с использованием CO<sub>2</sub>-лазера. Рассматриваются механизмы воздействия лазерного излучения на ткани при использовании различных режимов. Показаны преимущества микроаблятивного CO<sub>2</sub>-фракционного лазерного фототермолиза в программах омоложения тканей влагалища и вульвы.

Проведен анализ клинических исследований по применению лазера в лечении заболеваний вульвовагинальной области, ставятся задачи по разработке и внедрению в практику гинеколога высокоеффективных и безопасных технологий, воздействующих на слизистую влагалища и вульвы, а также достоверной оценке их эффективности.

**Ключевые слова:** фракционный лазерный фототермолиз, лазерное омоложение влагалища и вульвы, вульвовагинальная атрофия, CO<sub>2</sub>-лазер

**Для цитирования:** Аполихина И.А., Назимова Е.М. Применение микроаблятивного фракционного CO<sub>2</sub>-лазерного фототермолиза для коррекции возраст-ассоциированных процессов вульвовагинальной области. Медицинский совет. 2019; 7: 8-12. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-8-12>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Application of microablative fractional CO<sub>2</sub>-laser photothermolysis for correction of age-associated processes of vulvovaginal area

Inna A. APOLIHINA<sup>1,2</sup>, Evgeniya M. NAZIMOVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, 4, Oparina str.

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia, p. 2

<sup>3</sup> Dr. Nazimova's Clinic: 119517, Moscow, Russia, 127 Vernadsky Prospekt

## Author information

**Apolikhina Inna Anatolievna** – Dr. of Sci. (Med), Professor, obstetrician-gynecologist of the highest category, physiotherapist, head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of

Health of the Russian Federation, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductive Science at the Institute of Postgraduate Education of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry

of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(495) 735-10-55; e-mail: i\_apolikhina@oparina4.ru

**Nazimova Evgeniya Mikhailovna** – obstetrician-gynecologist, ultrasonic diagnostics doctor, chief physician of the Dr. Nazimova's Clinic; tel.: +7(495) 660-38-55; e-mail: doctor@nazimova.com

## ABSTRACT

During the course of their lives, almost all women face pathological changes in the vulvovaginal area caused by various causes: dysplasia of connective tissue, excessive physical activity, childbirth, reduction of sex hormones, etc. Vulvovaginal symptoms have no significant impact on life expectancy and have a significant impact on the quality of life. In this regard, the modern possibilities of correction of these conditions, especially the minimally invasive ones, become especially important. The article discusses the methods of treatment and prophylaxis of age-associated pathological changes in the vulvovaginal area using a CO<sub>2</sub>-laser. Mechanisms of laser radiation influence on tissues are considered when using different modes. The advantages of microablative CO<sub>2</sub>-fraction laser photothermolysis in vaginal and vulva tissue rejuvenation programs are shown. The analysis of clinical studies on the use of lasers in the treatment of vulvovaginal diseases has been carried out, and tasks have been set for the development and implementation of highly effective and safe technologies in the practice of gynaecologists that affect the mucous membranes of the vagina and vulva, as well as a reliable assessment of their effectiveness.

**Keywords:** fractional laser photothermolysis, vaginal and vulva laser rejuvenation, vulvovaginal atrophy, CO<sub>2</sub>-laser

**For citing:** Apolikhina I.A., Nazimova E.M. Application of microablative fractional CO<sub>2</sub>-laser photothermolysis for correction of age-associated processes of vulvovaginal area. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 7: 8-12. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-8-12>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Л**азер представляет собой источник света, в котором путем внешнего воздействия достигается возбуждение частиц определенного вещества (рабочего тела лазера). В отличие от тепловых источников света лазеры обладают высокой степенью монохроматичности, пространственной когерентности, направленности и поляризованности излучения при значительной его интенсивности и яркости, а также могут перестраиваться по длинам волн и излучать световые импульсы рекордно короткой длительности [1].

Лазерное излучение при взаимодействии с объектом, так же как и обычный свет, может поглощаться, отражаться, проходить насквозь и рассеиваться [2]. Спектр поглощения ткани определяется типом доминирующих поглощающих веществ (хромофоров), включая содержащуюся в тканях воду. Именно поглощение является ключевым физическим процессом, обеспечивающим эффективное взаимодействие лазерного излучения с биологическими тканями (Berger N., Eeg P.H., 2006).

При поглощении тканью лазерное излучение преобразуется в термическую энергию, из-за чего ткань быстро нагревается. В зависимости от длительности и интенсивности лазерного воздействия в ткани последовательно происходят следующие изменения. Вначале, при температуре 45–60 °C, происходит инактивация внутритканевых фер-

ментов, замедляется метаболизм. При дальнейшем нагревании тканей до 65–80 °C происходит денатурация, а затем и коагуляция белков – клетки погибают. Когда ткань нагревается до 100 °C и выше, происходит вапоризация (испарение) ткани путем почти мгновенного вскипания внутриклеточной жидкости. Перегрев ткани (т. е. нагрев до 165–250 °C) ведет к карбонизации ткани [3].

При использовании импульсного режима периоды лазерного воздействия перемежаются паузами, благодаря чему в тканях возникает специфический эффект абляции – удаления ткани не за счет испарения, а за счет уноса жидкой и твердой ее частей в результате разрыва межклеточных связей в процессе нагревания.

Лазерная абляция является прекрасной альтернативой хирургическому удалению и обладает по сравнению с ним рядом преимуществ. Так, применение лазера позволяет воздействовать на ткани максимально избирательно, прецизионно, без повреждения окружающих тканей. В процессе лазерного воздействия обеспечивается надежный гемостаз и стерилизация раневой поверхности. Все это, в свою очередь, уменьшает послеоперационный отек, снижает дискомфорт пациента в послеоперационном периоде, сокращает период восстановления после проведенного вмешательства и снижает вероятность формирования грубых неэстетичных рубцов.

$\text{CO}_2$ -лазер относится к абляционным лазерам и широко используется, в том числе в гинекологии, для лечения заболеваний шейки матки, удаления новообразований кожи и слизистых оболочек вульвы и влагалища – кондилом, папиллом, хирургического иссечения при диспластических процессах и т. д.

Углекислотные лазеры излучают в инфракрасном диапазоне с длиной волны 10 600 нм. Широкое применение  $\text{CO}_2$ -лазера связано с тем, что его излучение активно поглощается водой, содержащейся во всех тканях, и не привязано к специфическим хромофорам, как другие лазеры.

В последние годы  $\text{CO}_2$ -лазер успешно используется и для восстановления качества и структуры покровных тканей, омоложения как в косметологии и пластической хирургии, так и в гинекологии. Использование лазерной абляции тканей с целью восстановления структуры тканей в гинекологии довольно ограничено, т.к. обширная травма требует длительного восстановительного периода, что ограничивает работоспособность и социальную активность пациентов, а также имеет довольно существенный риск вторичных осложнений.

Кроме того, необходимость восстановления нормальной структуры и характеристик тканей, их омоложение в большинстве случаев требуется пациенткам с уже имеющимися дистрофическими изменениями тканей наружных половых органов, вызванными снижением уровня гормонов, дефицитом микро- и макронутриентов, возрастным снижением интенсивности репаративных процессов.

С другой стороны, именно аблятивные методы лазерного воздействия характеризуются максимальным эффектом, обеспечивая значительное клиническое улучшение при минимальном количестве лазерных процедур (Goldman M.P., et al., 1999; Roberts T.L., et al., 2000).

Решением данных противоречий стало внедрение в практику методики фракционного лазерного фототермолиза (ФЛФ). При данной методике значительно уменьшается процент поврежденной ткани, а за счет термического воздействия лазера в неповрежденных участках стимулируется процесс репарации.

По сути, воздействие ФЛФ представляет собой процесс нанесения на обрабатываемую ткань множества фокусов термических микроповреждений ткани с управляемыми шириной, глубиной и плотностью, не сливающихся между собой. Согласно исследованию Hantash B.M. (2007) гистологическое исследование при использовании абляционного  $\text{CO}_2$ -лазера с энергией импульса 5–40 мДж обнаружило, что глубина и ширина зоны коагуляции эпидермиса и дермы возрастает с повышением энергии импульса. Таким образом, повреждение, вызываемое при воздействии ФЛФ, является управляемым по глубине и площади. А каждый фокус повреждения окружен участком интактной ткани, обеспечивающим быструю регенерацию.

При использовании  $\text{CO}_2$ -лазера достигается эффект микроаблятивного ФЛФ. При этом происходит истинная абляция не только дермы, но и эпидермиса, что приводит к формированию более глубокого повреждения ткани.

Стадия заживления ран инициируется чрезвычайно высокими уровнями коллагеназ (матриксных металлопротеиназ), которые расщепляют фрагментированную коллагеновую матрицу. Быстрое восстановление эпидермиса благодаря соседним эпидермальным клеткам отличается от процесса заживления после лазеровапоризации, когда новый покровный эпителий получается из клеток, мигрирующих из придаточных структур. Затем следует период неоколлагенеза.

Восстановление протекает с явлениями фиброзирования, что и обеспечивает более выраженный и устойчивый клинический эффект по сравнению с неаблятивным ФЛФ. Но за счет микроскопически малых зон повреждения, а также значительного объема неповрежденных тканей реабилитационный период и риск осложнений значительно сокращается. Кроме того, реабилитация протекает существенно более комфортно для пациентки, что является очень важным критерием ее приверженности к данному методу лечения.

В настоящее время принципы ФЛФ усовершенствованы, разработана уникальная методика MonaLisa Touch для лечения женщин с дистрофическими изменениями слизистой влагалища и вульвы. Данная методика в феврале 2015 г. одобрена FDA (США) для применения на слизистой влагалища и вульвы у женщин при лечении генитоуринарного синдрома в менопаузе [4]. Уникальность и эффективность методики основана на технологии PSD (Pulse Shape Design) и особом импульсе D-Pulse, специально разработанном для работы на слизистой влагалища и вульвы.

Воздействие особой формы импульса D-Pulse приводит к формированию в тканях очень тонких каналов абляции, так называемых минимальных термальных зон (МТЗ). Неповрежденные участки тканей, окружающие МТЗ, интактны и содержат жизнеспособные фибробласти. За счет стимулирующего действия теплового лазерного воздействия активируется процесс выработки коллагена и эластина в зоне интереса.

При воздействии  $\text{CO}_2$ -лазером на слизистые и кожу по методике MonaLisa Touch запускается реакция асептического воспаления, сопровождающаяся синтезом провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  тканевыми макрофагами, что вызывает индукцию транскрипционного фактора AP-1 и приводит к повышению количества фрагментированного коллагена и деградирующих металлопротеиназ. На этапе восстановления наблюдается пролиферация фибробластов, увеличение количества трансформирующего фактора роста TGF- $\beta$  и восстановление межклеточного матрикса за счет процессов неоколлагенеза I и III типов. Также наблюдается увеличение секреции трансформирующего фактора роста TGF- $\beta$ 1, который регулирует синтез коллагена и препятствует чрезмерному фиброзированию ткани [5]. В результате достигается уникальный баланс между максимальной эффективностью воздействия и минимальным повреждением тканей.

Н. Зербинати с соавт. [6] в своем исследовании также показали, что использование микроабляционного  $\text{CO}_2$ -лазера для фотоомоложения вагинального эпителия

активирует белки теплового шока, которые, в свою очередь, задействуют факторы роста, стимулируя повышение уровня кислотных мукополисахаридов в базовом матриксе, а также увеличение содержания гликогена в клетках вагинального эпителия, тем самым увеличивая толщину вагинального эпителия. Дальнейшие исследования продемонстрировали, что восстановление соответствующего состава внеклеточного матрикса приводит к достижению надлежащей проницаемости соединительной ткани, тем самым способствуя поступлению различных питательных веществ из капилляров в ткани. В частности, эстрогены, находящиеся в кровотоке, поступают в клетки вагинального эпителия, которые, в силу отсутствия утраты рецепторов эстрогенов даже в период менопаузы, стимулируются для пролиферации, в том числе при малых уровнях эстрогенов [7, 8].

В течение жизни 76% женщин сообщают о снижении чувствительности половых органов, что сопровождается нарушением половой функции и психологическим дискомфортом [9, 10]. Этому способствуют роды, особенно травматичные, наличие дисплазии соединительной ткани, чрезмерная физическая нагрузка, курение, существенное изменение веса, дефицит гормонов и микронутриентов. Все это оказывает негативное влияние на состояние тканей вульвы и влагалища. Ткани подвергаются атрофии, ухудшается их кровоснабжение, эластичность. За счет этого увеличивается объем влагалища, снижается его упругость, развивается птоз тканей влагалища и вульвы.

Здоровье вульвовагинальной области оказывает существенное влияние на восприятие качества жизни не только самой женщиной, но и ее партнером. У большинства женщин с негативными изменениями в вульвовагинальной области складывается собственный образ как женщины в возрасте, менее привлекательной, нежеланной, как будто они что-то утратили из-за вульвовагинальных симптомов [11]. Дисгармония сексуальных отношений в паре в итоге приводит к снижению самооценки, появлению депрессивных настроений, ухудшению работоспособности и снижению качества жизни не только женщины, но и ее партнера.

На сегодняшний день существует несколько способов, направленных на омоложение тканей влагалища, как хирургических, так и нехирургических.

Цель хирургического вмешательства заключается в устранении различных эстетических и функциональных проблем, таких как гипертрофия малых половых губ, избыточная величина и птоз больших половых губ или гипертрофия клитора, дряблость и увеличение влагалища в диаметре. К наиболее часто используемым процедурам относятся лабиопластика, уменьшение клиторального капюшона, кольпопластика и перинеопластика.

Применение синтетических или аутологичных материалов для восполнения объема направлено на восстановление анатомии влагалища путем уменьшения диаметра влагалища, которое расширяется в течение жизни женщины. Однако данные процедуры не улучшают качественные характеристики тканей вульвы и влагалища и не дают выраженного эффекта при атрофии влагалища, связанный с периодом перименопаузы и менопаузами и/или патологическими состояниями, такими как склероатрофический лишай вульвы.

Современные методы лечения атрофических процессов вульвовагинальной области включают гормональную терапию только эстрогенами и терапию эстрогенами и прогестинами. Несмотря на то что данные методы лечения являются эффективными в увеличении количества выделяемой из влагалища смазки и уменьшении боли во время полового акта, усиления сексуального влечения и активности отмечено не было (Johnston S.L., et al., 2004).

Из-за эмбриологического происхождения в нижней трети влагалища, а также в уретре и мочевом пузыре количество рецепторов эстрогенов меньше в сравнении с верхними двумя третями, что может влиять на эффективность гормональной терапии в отношении нижней трети влагалища [18]. По этой причине гормональная терапия не особенно эффективна для лечения диспареунии.

Кроме того, некоторым женщинам противопоказана гормональная терапия, или вскоре после лечения у них наблюдается рецидив. В настоящее время отсутствует достаточно большое количество данных долгосрочных исследований относительно безопасности гормональной терапии и остается без ответа важный вопрос о том, безопасно ли применение местной терапии эстрогенами у пациентов, перенесших рак [13, 14].

В таких случаях возникает необходимость в эффективном омоложении тканей вульвы и влагалища для восстановления их функции, повышения сексуальной активности, уменьшения клинических симптомов и, как следствие, улучшения качества жизни пациенток. Внедрение лазерной технологии в данную сферу, по всей вероятности, является лучшим способом получения всех этих результатов [10].

На сегодняшний день накоплен довольно большой опыт лечения различных патологических изменений вульвовагинальной зоны при помощи фракционной микроаблятивной CO<sub>2</sub>-лазерной системы (SmartXide2 V2LR, Monalisa Touch). Наибольшее число исследований посвящено вопросам лечения ВВА и склероатрофического лишая.

Для вагинального воздействия используются следующие настройки: мощность точечного излучения 30–40 Вт и параметр «smart stack» – от 1 до 3. Для зоны вульвы и области входа во влагалище используется меньшая мощность: мощность точечного излучения колеблется от 15 до 30 Вт, параметр «smart stack» – 1 или 2.

Многочисленные исследования показывают, что пациентки легко переносят лечение с помощью данной лазерной системы. Болевые ощущения оцениваются как слабовыраженные или умеренные и уменьшаются от процедуры к процедуре [8].

В настоящее время продолжается накопление данных, позволяющих оптимизировать методику микроабляционного ФЛФ. Стандартно рекомендуется проведение 3 процедур лечения с интервалом 1 месяц, а в дальнейшем – поддержание достигнутого эффекта однократной процедурой 1 раз в 6–12 месяцев.

Согласно гистологическому исследованию при использовании аблационного CO<sub>2</sub>-лазера экспрессия белка теплового шока 72 обнаруживалась не раньше чем через 2 дня после обработки и значительно уменьшалась к 3 мес., тогда как повышение экспрессии белка теплового шока 47 и коллагена специфического молекулярного сопровождения, которые необходимы для созревания различных типов коллагенов, было обнаружено на 7-й день и сохранялось через 3 мес. после обработки, что указывает на стабильное его восполнение (Hantash B.M., et al., 2007).

Поэтому нельзя исключить, что микроаблятивный CO<sub>2</sub>-ФЛФ индуцирует более пролонгированную по времени активацию восстановления ткани и имеющиеся схемы могут в дальнейшем модифицироваться.

Однако практически все имеющиеся на сегодняшний день исследования используют для оценки эффективности процедуры «Индекс вагинального здоровья» (ИВЗ), «Индекс вульвовагинального здоровья» (ИВВЗ) и опросники, позволяющие оценить субъективные ощущения пациентки на фоне лечения. Получение морфологического материала для объективного исследования изменений

в тканях сопряжено с инвазивными процедурами, а поэтому не может иметь широкого распространения для получения большого объема данных. Очевидно, что поиск объективных малоинвазивных методов оценки эффективности лазерного лечения должен продолжаться.

Согласно недавнему заявлению комитета Международной урогинекологической ассоциации в ответ на предупреждение FDA (США) в августе 2018 г. относительно использования лазерных устройств для вульвовагинального «омоложения» и для косметологических вагинальных процедур, на сегодняшний день крайне необходимо проведение долговременных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований для дальнейшей оценки эффективности и безопасности использования лазера для коррекции вульвовагинальных симптомов, и прежде всего вагинального омоложения. Кроме того, необходимы клинические рекомендации для специалистов, позволяющие стандартизировать имеющуюся на сегодняшний день методику ФЛФ в гинекологической практике [15–17].



Поступила/Received 01.03.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Звело О. Принципы лазеров. СПб.: «Лань», 4-е изд., 2008. 720 с. [Zvelo O. Laser principles. St. Petersburg: «Lan», 4th edition, 2008. 720 c.] (In Russ.)
2. Беликов А.В., Скрипник А.В. Лазерные биомедицинские технологии. СПб.: СПбГУ ИТМО, 2008. 116 с. [Belikov A.V., Skrypnik A.V. Laser biomedical technologies. St. Petersburg: St. Petersburg State University ITMO, 2008. 116 p.] (In Russ.)
3. Карабут М.М., Гладкова Н.Д., Фельдштейн Ф.И., Киселева Е.Б., Фомина Ю.В., Мураев А.А. Применение фракционного лазерного фототермолиза в клинической практике. *Современные технологии в медицине*. 2010;4:115-121. [Karabut M.M., Gladkova N.D., Feldstein F.I., Kiseleva E.B., Fomina Yu.V., Murayev A.A.. Application of fractional laser photothermolysis in clinical practice. *Modern technologies in medicine [Sovremennye tehnologii v meditsine]*. 2010;4:115-121.] (In Russ.)
4. Palacios S., Castelo-Branco C., Currie H., Mijatovic V., Nappi R.E., Simon J. et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas*. 2015 Nov 1;82(3):308-313. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.07.020>.
5. Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Одинокова В.А. Малоинвазивные инновационные лазерные технологии в гинекологической практике. *Акушерство и гинекология*. 2014;11:17-22. [Apolihina I.A., Gorbunova E.A., Odinokova V.A.
- Low-invasive innovative laser technologies in gynecological practice. *Obstetrics and gynecology [Akusherstvo i ginekologija]*. 2014;11:17-22.] (In Russ.)
6. Zerbinati N., Serati M., Origoni M., Candiani M., Iannitti T., Salvatore S., et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers in medical science*. 2015 Jan;30(1):429-436. PubMed PMID: 25410301.
7. Stefano S., Stavros A., Massimo C. The use of pulsed CO<sub>2</sub> lasers for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2015;27(6):504–508.
8. Gaspar A., Brandi H., Gomez V., Luque D. Efficacy of Erbium: YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2017;49(2):160–168.
9. Salvatore S., Nappi R.E., Parma M., et al. Sexual function after fractional microablative CO<sub>2</sub> laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric*. 2015;18:219–225.
10. Salvatore S., Stavros A., Massimo C. The use of pulsed CO<sub>2</sub> lasers for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27:504–508.
11. Siliquini G.P., Tuninetti V., Bounous V.E., Bert F., Biglia N. Fractional CO<sub>2</sub> laser therapy: a new challenge for vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Climacteric*. 2017;20:379–384. doi: 10.1080/13697137.2017.1319815.
12. Archer D.F. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause*. 2010;17:194–203.
13. Filippini M., Del Duca E., Negosanti F., Bonciani D., Negosanti L., Sannino M., Cannarozzo G., Nisticò G. Fractional CO<sub>2</sub> Laser: From Skin Rejuvenation to Vulvo-Vaginal Reshaping. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2017;35:1-5. doi: 10.1089/pho.2016.4173.
14. Sturdee D.W., Panay N. International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13:509–522.
15. FDA. FDA warns against use energy-based devices to perform vaginal «rejuvenation» or vaginal cosmetic procedures: FDA Safety Communication. 2018. [2018 August 1].
16. Abbas Shobeiri S., Kerkhof M.H., Vatche A. Minassian, Bazi T. IUGA committee opinion: laser-based vaginal devices for treatment of stress urinary incontinence, genitourinary syndrome of menopause, and vaginal laxity. *International Urogynecology Journal*. 2019;30(3):371–376. doi: 10.1007/s00192-018-3830-0.
17. Garcia B., Pardo J. Academic cosmetic gynecology and energy-based therapies: ambiguities, explorations, and FDA advisories. *International Urogynecology Journal*. 2019;30:1–2. doi: 10.1007/s00192-018-3812-2

# Неоперативное лечение миомы матки

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЕЛЕКТИВНОГО МОДУЛЯТОРА ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА, Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА, В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

### Информация об авторах:

**Довлетханова Эльмира Робертовна** – к.м.н., старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 438-77-47; e-mail: e\_dovletkhanova@oparina4.ru

**Межевитинова Елена Анатольевна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 438-77-47; e-mail: e\_mezhevitinova@oparina4.ru

**Прилепская Вера Николаевна** – д.м.н., профессор, зам директора по науке, руководитель научно-поликлинического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 438-69-34; e-mail: v\_prilepskaya @oparina4.ru

### РЕЗЮМЕ

Ведущая роль стероидных гормонов яичников в патогенезе миомы матки подтверждается рядом эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований. Разработать новые подходы к лечению данного заболевания возможно, опираясь на биологические и генетические механизмы, лежащие в основе возникновения и развития лейомиомы. Применение улипристала ацетата у пациенток с лейомиомой матки является перспективным не только с целью подготовки к операции, но и ввиду возможности избежать хирургического лечения и связанных с ним гипоэстрогенных состояний, в результате улучшая качество жизни женщины.

**Ключевые слова:** миома матки, стероидные гормоны, эстрогенные рецепторы, прогестероновые рецепторы, селективные модуляторы прогестерона, улипристала ацетат

**Для цитирования:** Довлетханова Э.Р., Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н. Неоперативное лечение миомы матки. Эффективность использования селективного модулятора прогестероновых рецепторов. *Медицинский совет*. 2019; 7: 13-20. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-13-20>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Non-surgical treatment of uterine fibroids

## EFFICACY OF THE SELECTIVE PROGESTERONE RECEPTOR MODULATOR

Elmira R. DOVLETKHANOVA, Elena A. MEZHEVITINOVA, Vera N. PRILEPSKAYA

Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov” of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, 4, Oparina str.

### Author credentials:

**Dovletkhanova Elmira Robertovna** – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Research Polyclinic Department, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(495) 438-77-47; e-mail: e\_dovletkhanova@oparina4.ru

**Mezhevitinova Elena Anatolyevna** – Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Research Polyclinic Department, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(495) 438-77-47; e-mail: e\_mezhevitinova@oparina4.ru  
**Prilepskaya Vera Nikolaevna** – Dr. of

Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of Research, Head of Research and Polyclinic Department, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(495) 438-69-34; e-mail: v\_prilepskaya @oparina4.ru

### ABSTRACT

The leading role of ovarian steroid hormones in the pathogenesis of uterine fibroids is confirmed by epidemiological, clinical and experimental studies. The new approaches to the treatment of this disease may be developed on the basis of the biological and genetic mechanisms underlying the occurrence and development of leiomyomas. The use of ulipristal acetate in patients with uterine leiomyoma may be a promising method for preparing them to the surgical procedures, but also for avoiding surgical treatment and related hypoestrogenic conditions, which results in the improvement of the women's quality of life.

**Keywords:** uterine fibroids, steroid hormones, estrogen receptors, progesterone receptors, selective progesterone modulators, ulipristal acetate

**For citing:** Dovletkhanova E.R., Mezhevitinova E.A., Prilepskaya V.N. Non-surgical treatment of uterine fibroids. Efficacy of the selective progesterone receptor modulator. *Meditinsky Sovet.* 2019; 7: 13-20. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-13-20>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**М**иома матки является одним из распространенных гинекологических заболеваний, представляет собой доброкачественную опухоль, встречается более чем у 40% женщин репродуктивного возраста [1, 2]. По данным литературы, к 50 годам примерно у 80% женщин образуется хотя бы один миоматозный узел, а у 15–30% из них появляются тяжелые симптомы, включая обильное маточное кровотечение (ОМК), болевой синдром. Эти проявления иногда могут имитировать или маскировать злокачественные опухоли [3].

Морфологически миома матки представляет моно-клональный гормончувствительный пролиферат, состоящий из фенотипически измененных гладкомышечных клеток миометрия.

Данное заболевание широко распространено в репродуктивном возрасте женщины. Этот эпидемиологический профиль предполагает, что миома матки инициируется и/или поддерживается рядом факторов, напрямую связанных с активностью яичников. Можно предположить, что гонадотропины, адипокины и пептиды яичников оказывают определенное влияние на возникновение и рост миомы, но наиболее сильными индукторами развития миомы являются эстрadiол и прогестерон [3–6].

Клетки миоматозного узла обладают высокой митотической активностью. Известно, что под влиянием эстрadiола и прогестерона активируются пролиферативные процессы. Эстрогены способны повышать экспрессию рецепторов прогестерона. Прогестерон, в свою очередь, блокирует влияние эстрогенов, оказывая ингибирующее воздействие на экспрессию рецепторов эстрadiола [6]. Рост миоматозного узла происходит за счет дисбаланса клеточной пролиферации и апоптоза [5].

Основная роль стероидных гормонов яичников в патогенезе миомы матки подтверждается эпидемиологическими, клиническими и экспериментальными данными. Эффекты эстрadiола и прогестерона взаимосвязаны благодаря взаимодействию факторов транскрипции, белков киназы, факторов роста, а также многочисленных аутокринных и паракринных факторов [7]. Кроме того, большое значение в прогрессировании миомы имеют и стволовые клетки матки (рис. 1).

Однако эти плuriпотентные (стволовые) клетки в лейомиоме экспрессируют очень низкие уровни рецепторов эстрогена (ER) и рецепторов прогестерона (PR), следовательно, для поддержания соотношения роста эти клетки нуждаются в паракринных факторах, высвобождаемых из зрелых клеток, экспрессирующих обильно ER и PR. Кроме того, сложная сеть пострецепторной передачи сигналов также может быть активирована альтернативными путями, которые обходят гормон-рецепторный комплекс (рис. 2). К клеткам лейомиомы эстрadiол (E2) поступает с помощью

кровотока (эндоクリнно), но также синтезируется внутри клетки (аутокринно) из тестостерона и эстрона [4, 7].

Ведущая роль эстрadiола и прогестерона подтверждается и клиническими данными, а именно отсутствием миомы до полового созревания и низкой распространенностью заболевания после менопаузы. Пик заболеваемости приходится на возраст около 40 лет. В постменопаузальном периоде, как правило, наблюдается инволюция миомы [2].

Высокая распространенность заболевания в период перименопаузы обусловлена частыми ановуляторными циклами, которые сопровождаются низким уровнем прогестерона [8]. Анализ клинических и трансляционных данных показал, что действие прогестерона необходимо для полного развития и пролиферации клеток лейомиомы и что эстроген также необходим, но особенно для повышения чувствительности тканей к прогестерону за счет повышения доступности PR [9].

Рядом авторов считается, что в тканях лейомиомы матки наблюдается высокая экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER), что, в свою очередь, повышает чувствительность клеток миомы к циркулирующим в крови эстрогенам (рис. 1). Некоторые исследования показывают, что ткань лейомиомы гораздо насыщенней ER, чем окружающий неизмененный миометрий. Что касается прогестероновых рецепторов (PR), исследования с применением молекулярно-генетических методов обнаружили повышенные уровни экспрессии PR в тканях лейомиомы по сравнению с контрольными образцами неизмененного миометрия [10–12]. Интересно, что экспрессия PR увеличивается с возрастом женщины и с количеством миом, но она ниже у женщин с обильным менструальным кровотечением и дисменореей [13, 14].

Данные клинических исследований подтверждают роль прогестерона и рецепторов прогестерона в прогрессировании миомы матки [3, 5, 10].

Важную роль в индукции роста лейомиомы отводится процессам метилирования ДНК и генным мутациям, прежде всего в гене MED12 [15]. Активатор рецептора NF-κB (RANKL) был идентифицирован как новый ген, чувствительный к прогестерону, он играет важную роль в стимулировании роста миомы. Результаты исследований предполагают, что метилирование ДНК и мутация MED12 вместе составляют сложную регуляторную сеть, которая влияет на экспрессию гена RANKL, что, в свою очередь, опосредованно, через прогестероновые рецепторы активирует процессы пролиферации стволовых клеток и развитие фиброзных опухолей [16].

Понимание биологических и генетических механизмов, лежащих в основе этих опухолей на клеточном уровне, указывает путь к новым подходам в лечении.

Рисунок 1. Роль эстрогенов и гестагенов в патогенезе миомы матки (адаптировано из Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. Fernando M. Reis, Enrrico Bloise, Tânia M. Ortiga-Carvalho)

Figure 1. Role of estrogen and gestagen in the pathogenesis of uterine fibroids (adapted from Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. Fernando M. Reis, Enrrico Bloise, Tânia M. Ortiga-Carvalho)

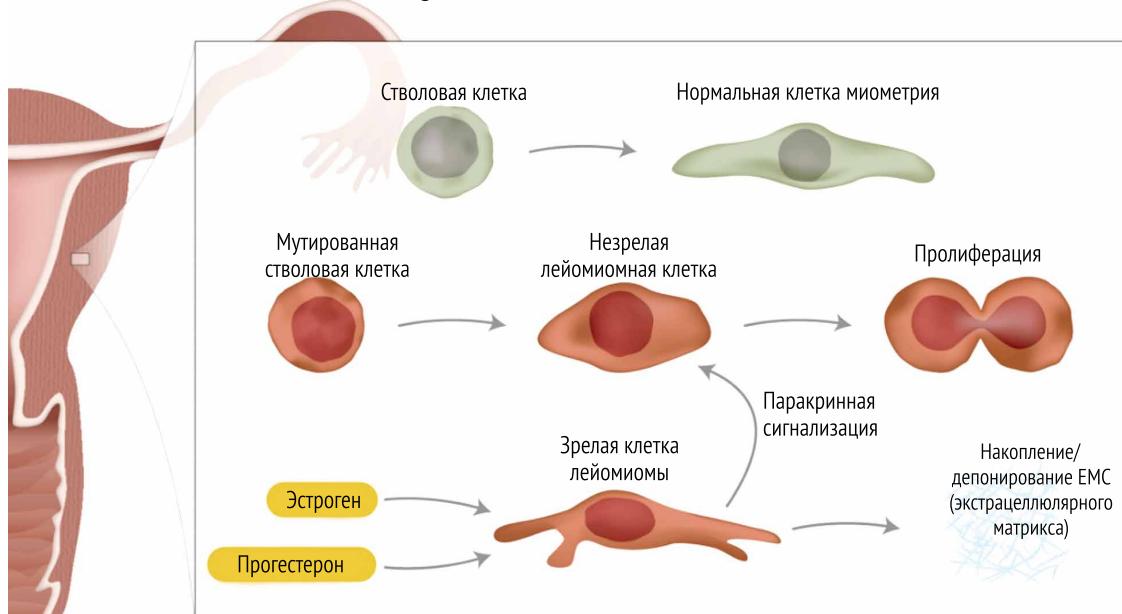
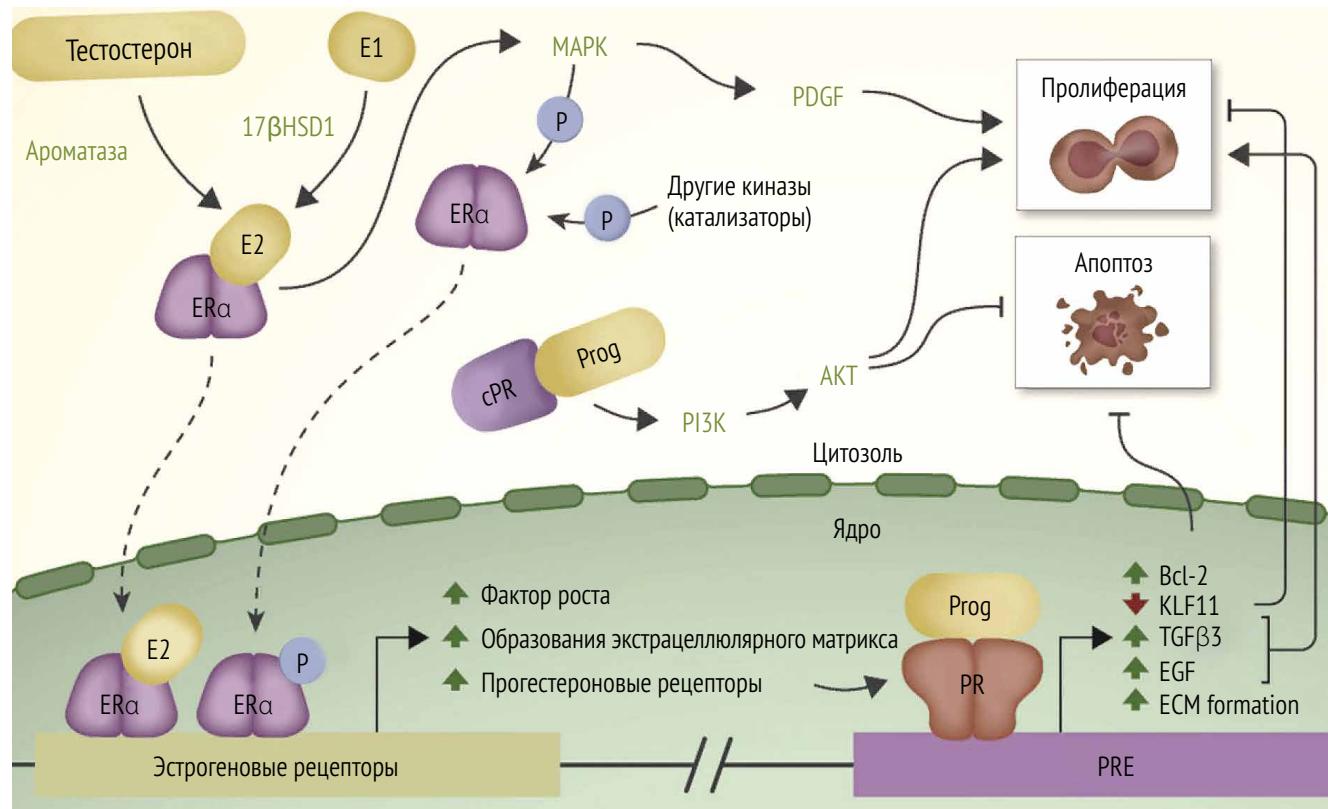


Рисунок 2. Схематическое изображение аутоциркульных и паракринных механизмов, активированных эстрогенными рецепторами альфа (ER $\alpha$ ) и прогестероновыми рецепторами (PR) в клетках лейомиомы матки (адаптировано из Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. Fernando M. Reis, EnrricoBloise, Tânia M.Ortiga-Carvalho)

Figure 2. Schematic illustration of autocrine and paracrine mechanisms activated by estrogen receptor alpha (ER $\alpha$ ) and progesterone receptors (PR) in uterine leiomyoma cells (adapted from Hormones and pathogenesis of uterine fibroids). Fernando M. Reis, EnrricoBloise, Tânia M. Ortiga-Carvalho



ECM (extracellular matrix) formation – образования экстрацеллюлярного матрикса; Progesterone Receptor (PRE) – прогестероновые рецепторы; MAPK – мультифункциональные внутриклеточные сигнальные пути (MAP-киназный каскад); ERE – эстрогеновые рецепторы; EGF – эпидермальный фактор роста; Bcl-2 – основной белок в процессе ингибирования апоптоза; TGF $\beta$ 3 – трансформирующий фактор роста; KLF11 (Krueppel-like factor 11) – фактор транскрипции (антагонист опосредованной репрессии).

## ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Миома матки, сопровождающаяся выраженной клинической симптоматикой, является самым частым показанием к гистерэктомии. Однако радикальное хирургическое лечение даже при блестящем выполнении операции в дальнейшем может иметь последствие в виде постгистерэктомического синдрома, в основе которого лежит значительное снижение яичникового кровотока [17].

В результате уменьшается уровень стероидных гормонов, что сопровождается рядом патологических изменений, характерных для климактерического синдрома и состояния постменопаузы: появляются нарушения психоэмоционального, вегетативно-сосудистого и метаболического характера, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз.

Современные тенденции таковы, что все чаще возникает необходимость сохранения репродуктивной функции женщины, а значит, проведение органосохраняющих операций и поиск методов лечения, альтернативных хирургическим [17–19].

В настоящее время существуют различные модификации миомэктомии, отличающиеся оперативным доступом (лапаротомия, мини-лапаротомия, лапароскопия), методикой ушивания раны на матке, возможностью использования высоких энергий во время операции [20].

Однако частота осложнений после миомэктомии выше, чем после радикальных операций, и колеблется в пределах 7,7–12,7%. Частота возникновения рецидива заболевания, по данным разных авторов, колеблется от 2,5 до 23% [17–20].

В настоящее время несколько классов соединений, включая агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) (ацетат лейпролида), антагонисты GnRH (ацетат цетрореликса), селективные модуляторы рецепторов прогестерона (улипристала ацетат и азоприснил), антипрогестин (мифепристон) и природные соединения, такие как витамин D и ресвератрол, были изучены в качестве лекарственных средств при лейомиоме матки.

## ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТОВ ИЛИ АНТАГОНИСТОВ ГОНДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА

Эффективной стратегией для контроля симптомов миомы и остановки их роста является применение препаратов, содержащих агонисты или антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH), которые приводят к блокаде высвобождения гонадотропинов гипофизом [3, 21]. Действие этих пептидов может быть связано с их непосредственным влиянием на рецепторы GnRH в матке. Кроме того, подавление уровней гонадотропинов и соответствующее воздействие на лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (FSH) оказывает ингибирующее влияние на гонадотропные рецепторы в ткани лейомиом [22]. Наиболее вероятным объяснением эффективности этой терапии является блокада яичников и, как следствие, снижение уровня циркулирующих эстрadiола и прогестерона.

В двухлетнем клиническом исследовании женщин, получавших аналог GnRH в комбинации с дополнительной терапией пероральным норэтистероном (норэтиндроном) в непрерывном режиме, наблюдалась значимая инволюция объема матки [23].

Другое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало, что лечение агонистом ГнРГ уменьшало общий объем матки и объем лейомиомы в течение 12 недель лечения, в то время как терапия медроксипрогестерона ацетатом уменьшала общий объем матки, но не объем лейомиомы [24]. Эти исследования показывают, что блокирование оси «гипофиз – яичник» является мощным средством индукции регрессии миомы матки, но они не могут однозначно доказать, что эстрadiол и/или прогестерон являются основными механизмами этого терапевтического эффекта.

Применение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) сопровождается тяжелыми побочными эффектами, аналогичными симптомам, сопровождающим климактерический синдром, что обусловлено низким уровнем эстрогена.

## АНТИПРОГЕСТИНЫ

Антипрогестины (мифепристон) также могут быть назначены при лечении лейомиомы матки. Действие антипрогестинов основано на конкуренции с природным прогестероном за связывание с рецептором (PR), но также за счет альтернативных механизмов передачи сигналов после рецептора. Однако длительное применение ограничено побочными эффектами и быстрым рецидивом опухоли после прекращения лечения [6, 25].

## СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Использование высоких доз селективного модулятора эстрогеновых рецепторов (ER) ралоксифена за 4 недели до гистерэктомии у женщин в постменопаузе уменьшило объем матки и размер миомы, уменьшило пролиферацию клеток и снизило уровни антиапоптотических маркеров в ткани лейомиомы матки. Авторы предполагают, что ралоксиfen может действовать как антагонист ER и, таким образом, снижать концентрацию факторов роста в миоме [26].

## СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Улипристала ацетат (Эсмия®, Gedeon Richter) – селективный модулятор прогестероновых рецепторов, обладает смешанными агонистическими-антагонистическими свойствами, оказывает антипролиферативный, антифиброзный эффекты, индуцирует апоптоз в клетках миоматозного узла, не влияя на здоровый миометрий [6, 27].

Селективно блокируя влияние прогестерона в гипофизе, улипристала ацетат (УПА) уменьшает секрецию лютеинизирующего и частично фолликулостимулирующего гормонов, приводя к ановуляции, при этом концентрация

эстрadiола характерна для середины фолликулярной фазы, что позволяет избежать симптомов гипоэстрогении [28]. Развивается гипофизарно-индуцируемая аменорея. Влияние на другие гормоны (тиреотропный, адренокортикотропный, пролактин) отсутствует.

УПА как селективный модулятор PR может оказывать специфические изменения эндометрия. Особенности влияния УПА на эндометрий получили название РАЕС: Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes.

На фоне слабой пролиферации в эндометрии отмечается кистозное расширение желез, что может быть ошибочно принято за гиперплазию. Данные изменения обратимы и не требуют прекращения лечения [29].

Большой интерес представляют результаты исследований, которые подтвердили эффективность и приемлемость применения улипристала ацетата (УПА).

Европейское агентство лекарственных средств в феврале 2018 г. объявило о временных ограничительных мерах в связи с пятью случаями лекарственного поражения печени (ЛПП), четыре из которых окончились трансплантацией печени, имевшими потенциальную связь с ежедневным приемом УПА (Эсмия<sup>®</sup>) в дозе 5 мг. Впоследствии Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (PRAC) представил временные рекомендации, в которых врачам рекомендовалось не набирать новых пациенток и не начинать новых курсов лечения. Более подробное изучение историй болезней пациенток с ЛПП, связанных с улипристала ацетатом, выявило факты, указывающие на имевшиеся в анамнезе серьезные заболевания печени у этих пациенток до начала приема УПА (Эсмия<sup>®</sup>), в том числе вирусный гепатит, цирроз печени и др.

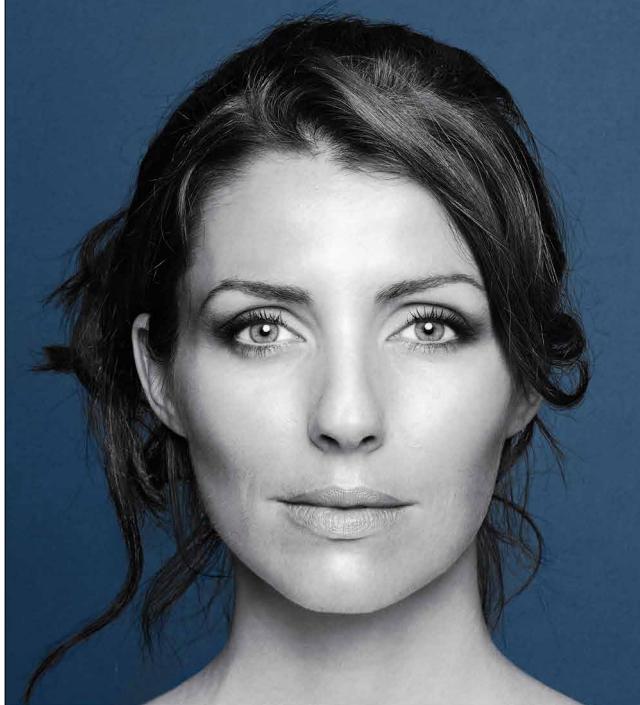
В мае 2018 г. статус УПА как препарата, который потенциально может приводить к ЛПП, не был ни подтвержден, ни полностью исключен, и PRAC выпустил указания по минимизации рисков поражения печени, позволяющие пациенткам продолжить лечение [30, 31].

Всем пациенткам в процессе лечения препаратом УПА (Эсмия<sup>®</sup>) рекомендовано не реже одного раза в месяц определять активность печеночных ферментов (АЛТ, АСТ). В случае выявления двукратного превышения верхней границы нормы активности ферментов врач должен прекратить лечение данным лекарственным средством и тщательно наблюдать за пациенткой. Печеночные тесты следует повторить через 2–4 недели после прекращения терапии.

УПА не относится к терапевтическим категориям препаратов, связанных с повышенным риском ЛПП, что было подтверждено фазой III клинических исследований. Отдельные случаи временного повышения значений некоторых показателей функции печени до, во время и/или после лечения были выявлены у очень небольшого количества пациенток.

Отмечено, что у некоторых пациенток, получавших терапевтическую дозу УПА, могут наблюдаться признаки идиосинкрезического ЛПП с потенциально серьезными клиническими последствиями в связи с повышенной чувствительностью к препарату. К сожалению, в настоящее время не известны биомаркеры, которые можно

## ЭСМИЯ ПРОДОЛЖАЕТ МЕНЯТЬ ТАКТИКУ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ



### Эсмия<sup>®</sup> – 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<sup>®</sup> SmPC. May 2018.

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

Реклама

**Эсмия<sup>®</sup>** **Более 750 000 женщин**  
**улипристала ацетат** **получили лечение**



ГЕДЕОН РИХТЕР

было бы использовать для выявления таких пациенток до начала лечения [32, 33].

По данным исследования Donnez J. [34], наблюдалось лишь пять случаев острой печеночной недостаточности среди 765000 пациенток. Можно предположить, что ЛПП действительно очень редкое идиосинкритическое явление при приеме УПА.

В 2012 г. национальной группой ученых под руководством профессора Donnez J. было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование PEARL I [35]. В исследование были включены женщины с миомой матки, отягощенной гиперменореей и анемией. Пациентки были разделены на 2 группы (96 человек в 1-й группе и 98 – во 2-й), получали по 5 и 10 мг улипристала в течение 13 нед. Группу контроля составили 48 женщин, принимавших плацебо.

УПА обеспечивал эффективный контроль гиперменореи, приводил к уменьшению объема миомы матки, связанных с миомой матки болей, а также клинически значимому повышению уровня гемоглобина.

Контроль обильных кровотечений к 13-й неделе составил в 1-й группе 91%, во 2-й – 92% и в 3-й – 19% ( $p < 0,001$ ). Уменьшение объема матки составило 34, 28 и 6% соответственно [35].

Той же группой ученых было проведено другое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование PEARL II [36], в котором приняли участие 307 пациенток с теми же симптомами. Оценивалась эффективность УПА (в дозировке 5 и 10 мг) в сравнении с аГнРГ (лейпролида ацетат – ЛА) на протяжении 13 нед.

1-ю группу составили 93 женщины, принимавшие по 5 мг УПА, 2-ю – 103 пациентки, принимавшие по 10 мг УПА, 3-ю – 101 пациентка, получавшая 3 внутримышечные инъекции 3,75 мг ЛА 1 раз в мес.

Через 13 нед. исследования менструальные кровотечения стали умеренными у 90% женщин 1-й группы, 98% – у 2-й группы и 89% – у 3-й группы.

● **Таблица.** Сравнение различных методов лечения миомы матки (приводится с изменениями) [адаптировано из Fibroid management in premenopausal women. J. Donnez, G. E. Courtoy & M.-M. Dolmans]

● **Table.** Comparison of various methods of treatment of uterine fibroids (provided with changes) [adapted from Fibroid management in premenopausal women. J. Donnez, G. E. Courtoy & M.-M. Dolmans]

Терапия	Преимущества	Недостатки
Оральные контрацептивы	Прием внутрь	Размер миомы не уменьшается. Неустойчивый эффект в отношении кровотечения
Прогестины	Прием внутрь	Размер миомы не уменьшается. Неустойчивый эффект в отношении кровотечения
ЛНГ-ВМС	Длительный эффект. Сопутствующая контрацепция	Размер миомы не уменьшается. Спонтанная экспулсия. Противопоказано при наличии субмукозных миом
ГнРГ (GnRHα)	Замедленное высвобождение (1 месяц). Уменьшение объема миомы. Показано для лечения миомы	Парентеральное введение. Возобновление роста миомы при прекращении лечения. Непродолжительное лечение (не более 6 месяцев) в связи с нежелательными явлениями (симптомы менопаузы, снижение минеральной плотности костной ткани)
УПА	Прием внутрь. Быстрое купирование кровотечения. Устойчивое снижение объема миомы. Показано для лечения миомы	Обратимые изменения эндометрия, связанные с применением модулятора рецепторов прогестерона

Сокращение миоматозных узлов отмечено на 36% и 42% в группах, получавших 5 и 10 мг УПА соответственно, и на 53% – в группе, получавшей ЛА. У пациенток, получавших ЛА, уменьшение объема матки было статистически более выражено, а на фоне УПА быстрее была достигнута аменорея, реже отмечались побочные эффекты. По окончании клинического исследования около половины пациенток были прооперированы, эффект медикаментозного лечения УПА у отказавшихся от оперативного вмешательства пациенток был более устойчив [35].

Результаты третьего клинического исследования PEARL III опубликованы в 2014 г. [36]. Целью PEARL III была оценка эффективности и приемлемости длительного применения препарата. В исследование вошли 209 женщин с миомой матки, которые получали УПА до 4 курсов по 12 нед. После I курса УПА аменорея наблюдалась у 79% женщин, после II курса – у 89%, после III курса – у 88% и 90% после IV курса УПА. По данным биопсии во всех результатах обнаруживались доброкачественные изменения без гиперплазии (табл.).

У женщин, получавших повторные курсы УПА, миоматозные узлы продолжали уменьшаться, достигая медианного уменьшения 72,1%. Через 3 мес. после последнего курса уменьшение размера миоматозных узлов сохранилось в 58,8% случаев, что позволяет предположить, что курсы УПА с большими перерывами в приеме могут вызывать регресс заболевания. Данные исследования PEARL III подтверждают эффективность и безопасность длительного применения УПА [37].

Дальнейшие клинические исследования, в том числе PEARL IV (многоцентровое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности повторных 12-недельных курсов лечения улипристала ацетатом (УПА) 5 мг или 10 мг ежедневно в виде долгосрочной терапии симптомной миомы матки), подтвердили профиль безопасности.

Повторные курсы лечения УПА не привели к каким-либо изменениям при контрольном исследовании эндометрия (гистология, УЗИ) и лабораторных методах исследования [32, 38].

Европейское медицинское агентство (EMA) одобрило расширение показаний к применению препарата Эсмия (улипристала ацетат). Расширение показаний позволяет проводить повторные трехмесячные курсы лечения.

На сегодняшний день УПА (Эсмия®, Gedeon Richter) рекомендован не только в качестве предоперационной терапии, но и с целью консервативного лечения миомы матки с выраженным патологическими симптомами у женщин репродуктивного возраста старше 18 лет.

Лечение продолжается 3 мес. Допускается повторное проведение 3-месячного курса терапии не более 4 курсов. Повторный курс терапии необходимо начинать не ранее 2-го менструального цикла после окончания 1-го курса, в течение 1-й недели.

Особого внимания заслуживает тот факт, что после терапии УПА граница между здоровым миометрием и миомой четко визуализируется, что способствует более простому ходу операции [32, 38–40].

Уменьшение размера миоматозных узлов дает возможность выбора объема оперативного лечения и хирургического доступа, а иногда появляется возможность избежать операции.

УПА представляет перспективное направление в самостоятельном медикаментозном лечении миомы матки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При миоме матки, сопровождающейся патологическими симптомами, требуется хирургическое и/или медикаментозное лечение. Соответствующее лечение часто включает хирургическое вмешательство, такое как гистерэктомия или миомэктомия, но современное состояние проблемы диктует необходимость разработки хирургических органосохраняющих и медикаментозных методов лечения.

Важное значение для возникновения и прогрессирования миомы матки имеют гормоны эстрadiол и прогестерон. Эффекты половых стероидов опосредованы многочисленными пострецепторными механизмами, включая факторы роста, факторы транскрипции, белки киназы и ингибиторы апоптоза. Полное понимание влияния половых стероидов на миому матки открывает новые перспективы в лечении заболевания с минимальным вмешательством в системные и физиологические функции организма.

Результаты исследований показали, что применение селективных модуляторов рецепторов прогестерона (SPRM), в частности улипристала ацетата (УПА), представляет новые и уникальные варианты неоперативного лечения миомы матки. УПА эффективно контролирует обильное маточное кровотечение, приводит к уменьшению объема как тела матки, так и миоматозных узлов. После прекращения лечения этот эффект сохраняется до 6 месяцев.

Учитывая рекомендации Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора (PRAC), пациенткам, имеющим нарушения функции печени, выявленные до назначения УПА при скрининге (как это делалось в клинических исследованиях), не рекомендовано назначение улипристала ацетата. Также следует прекратить лечение пациенток, у которых при мониторинге выявлены изменения печеночных ферментов в течение курса лечения с целью минимизации риска ЛПП.

Эффективность и безопасность УПА была подтверждена многочисленными клиническими исследованиями. Положительный эффект применения УПА для лечения миомы матки является очевидным.

Лечение с помощью УПА корректирует уровни гемоглобина и гематокрита, уменьшает связанные с миомой боли и улучшает качество жизни женщины. Регресс симптомов, в свою очередь, предоставляет возможность минимизировать объем проводимого оперативного лечения или избежать его вовсе, позволяя сохранить репродуктивную функцию.

Поступила/Received 24.01.2019



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gao X., Yu L., Moore A.B., et al. Cadmium and proliferation in human uterine leiomyoma cells: evidence of a role for EGFR/MAPK pathways but not classical estrogen receptor pathways. *Environ Health Perspect.* 2015;123:331–336.
- Islam M.S., Protic O., Giannubilo S.R., et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:921–934.
- Plewnka D., Marczyński J., Morek M. et al. Receptors of hypothalamic-pituitary-ovarian-axis hormone in uterine myomas. *Biomed Res Int.* 2014;2014:521313.
- Wakabayashi A., Takeda T., Tsuji K., et al. Antiproliferative effect of adiponectin on rat uterine leiomyoma ELT-3 cells. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27:33–38.
- Islam M.S., Catherino W.H., Protic O., et al. Role of activin-A and myostatin and their signaling pathway in human myometrial and leiomyoma cell function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E775–E785.
- Moravek M.B., Yin P., Ono M., et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Hum Reprod Update.* 2015;21:1–12.
- Reis F.M., Bloise E., Ortiga-Carvalho T.M. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2015;1:1–12.
- O'Connor K.A., Ferrell R., Brindle E., et al. Progesterone and ovulation across stages of the transition to menopause. *Menopause.* 2009;16:1178–1187.
- Bulun S.E., Moravek M.B., Yin P. et al. Uterine leiomyoma stem cells: linking progesterone to growth. *Semin Reprod Med.* 2015;33:357–365.
- Grings A.O., Lora V., Ferreira G.D., et al. Protein expression of estrogen receptors alpha and

- beta and aromatase in myometrium and uterine leiomyoma. *Gynecol Obstet Invest.* 2012;73:113-117.
11. Tsigkou A., Reis F.M., Lee M.H., et al. Increased progesterone receptor expression in uterine leiomyoma: correlation with age, number of leiomyomas, and clinical symptoms. *Fertil Steril.* 2015;104:170-175.e171.
  12. Ciavattini A., Di Giuseppe J., Stortoni P., et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:173-184.
  13. Luo N., Guan Q., Zheng L., et al. Estrogen-mediated activation of fibroblasts and its effects on the fibroid cell proliferation. *Transl Res.* 2014;163:232-241.
  14. Kim JJ., Sefton E.C. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;358:223-231.
  15. Осиновская Н.С., Иващенко Т.Э., Долинский А.К., Султанов И.Ю., Гимбовская С., Хоффман Э., Беженарь В.Ф., Баранов В.С. Мутации гена MED12 у женщин с миомой матки. *Генетика.* 2013;49(12):1426-1431. [Osinovskaya N.S., Ivashchenko T.E., Dolinsky A.K., Sultanov I.Yu., Gimbovskaya S., Hoffman E., Bezenhar V.F., Baranov V.S. MED12 gene mutations in women with uterine myoma. *Genetika.* 2013;49(12):1426-1431] (In Russ.).
  16. Liu S., Yin P., Kujawa S.A., Coon J.S.V., Okeigwe I., Bulun S.E. Progesterone receptor integrates the effects of mutated MED12 and altered DNA methylation to stimulate RANKL expression and stem cell proliferation in uterine leiomyoma. *Oncogene.* 2018 Dec 11. doi: 10.1038/s41388-018-0612-6.
  17. Адамян Л.В., Сонова М.М., Шамугия Н.М. Опыт применения селективных модуляторов рецепторов прогестерона в лечении миомы матки (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2014;(4): 34-38 [Adamyan L.V., Sonova M.M., Shamugia N.M. Experience of using selective progesterone receptor modulators in the treatment of uterine fibroids (literature review). *Problemy Reproduktsii.* 2014;(4):34-38] (In Russ.).
  18. Шамугия Н.М., Адамян Л.В., Сонова М.М. и др. Новое в лечении миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2015;3:76-80. [Shamugia N.M., Adamyan L.V., Sonova M.M., et al. New achievements in the treatment of uterine fibroids. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa.* 2015;3:76-80.] (In Russ.).
  19. Адамян Л.В., Зайратьянц О.В., Тихомиров А.Л. и др. Антипролиферативное и проапоптоти- ческое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала на лейомиому матки in vivo. *Пробл. репродукции.* 2014;3:25-28. [Adamyan L.V., Zarattyants O.V., Tikhomirov A.L., et al. The antiproliferative and proapoptotic effect of the selective progesterone receptor modulator ulipristal on uterine leiomyoma in vivo. *Probl. Reproduktsii.* 2014;3:25-28.] (In Russ.).
  20. Тихомиров А.Л., Казенашев В.В. Улипристал ацетат – новые возможности в лечении лейомиомы матки. *Акуш. и гин.* 2013;9:97-100. [Tikhomirov A.L., Kazenashev V.V. Ulipristal acetate: new opportunities in the treatment of uterine leiomyoma. *Akush i Gin.* 2013;9:97-100.] (In Russ.).
  21. Тихомиров А.Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. Монография. М., 2013. [Tikhomirov A.L. Myoma, pathogenetic rationale for organ preservation treatment. Monograph. M., 2013.] (In Russ.).
  22. Malik M., Britten J., Cox J., et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues inhibit leiomyoma extracellular matrix despite presence of gonadal hormones. *Fertil Steril.* 2015. 10.1016/j.fertnstert.2015.09.006 [Published online Sep 26, 2015].
  23. Chung Y.J., Chae B., Kwak S.H., et al. Comparison of the inhibitory effect of gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist, selective estrogen receptor modulator (SERM), antiprogesterone on myoma cell proliferation in vitro. *Int J Med Sci.* 2014;11:276-281.
  24. Карева Е.Н. Миферистон и миома матки. *Фармакеика.* 2010;14:18-30. [Kareva E.N. Mifepristone and uterine fibroids. *Pharmateca.* 2010;14:18-30.] (In Russ.).
  25. Chabbert-Buffet N., Esber N., Bouchard P. Fibroid growth and medical options for treatment. *Fertil Steril.* 2014;102:630-639.
  26. Römer T. Long-term intermittent treatment with ulipristal acetate avoids hysterectomy (Langzeitintervalltherapie mit Ulipristalacetat vermeidet Hysterektomie). *Der Privatartzt Gynäkologie.* 2016;7(22-23). doi: 10.1007/s41975-017-0002-4.
  27. Ono M., Qiang W., Serna V.A., et al. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. *PLoS One.* 2012;7:e36935.
  28. Morikawa A., Ohara N., Xu Q., et al. Selective progesterone receptor modulator asoprisnil down-regulates collagen synthesis in cultured human uterine leiomyoma cells through up-regulating extracellular matrix metalloproteinase inducer. *Hum Reprod.* 2008;23:944-951.
  29. Fischl F. Ulipristal acetate (UPA) as conservative fibroid treatment and bleeding control in uterus myomatosis (Ulipristalacetat (UPA) zur konservativen Myotherapie und Blutungskontrolle bei Uterus myomatosis) *Journal für Gynäkologische Endokrinologie.* 2016;10(1):30-36.
  30. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) has initiated a review of Esmyahttp://www.richter.hu/en-S/investors/announcements/Pages/extrord171204b.aspx.
  31. http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2018/4/11/1523459448.3577-1-21581.pdf.
  32. Donnez J., Courtoy G.E. & Dolmans M.-M. Fibroid management in premenopausal women. *Climacteric.* doi: 10.1080/13697137.2018.1549216.
  33. Donnez J., Courtoy G.E., Donnez O., Dolmans M.M. Ulipristal acetate for the management of large uterine fibroids associated with heavy bleeding: a review. *Reprod Biomed Online.* 2018;37:216-23.
  34. Donnez J. Liver injury and ulipristal acetate: an overstated tragedy? *Fertil Steril.* 2018;110:593-5.
  35. Donnez J., Tatarchuk T.T., Bouchard P. et al. for the PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:409-420.
  36. Donnez J., Tomaszewski J., Vazquez F. et al. for the PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:421-432.
  37. Donnez J., Tomaszewski J., Vazquez F. et al., for the PEARL III Study Group. Long term treatment. *Gynecology and Menopause.* 2014;9-18.
  38. Donnez J., Hudecek R., Donnez O. et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2015;103:519-527.e513.
  39. Donnez J., et al. PEARL IV PART 2. *Fertil Steril.* 2016;105(1):165-173.
  40. Fauser B.C.J.M., Donnez J., Bouchard Ph., Barlow D.H., Vázquez F., Arriagada P., Skoubi S.O., Palacios S., Tomaszewski Ja., Lemieszcuk B., William A.R.W. Safety after extended repeated use of ulipristal acetate for uterine fibroids. *PLoS One.* 2017 Mar 7;12(3):e0173523. doi: 10.1371/journal.pone.0173523.

# Профилактика рецидивов патологии эндометрия

А.Л. ТИХОМИРОВ<sup>1</sup>, С.И. САРСАНИЯ<sup>2</sup>, К.С. ТУСКАЕВ<sup>2</sup>, Т.А. ЮДИНА<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

<sup>2</sup> Федеральный центр репродукции «Санта-Мария»: Россия, г. Москва, Цветной бульвар, д. 25, стр. 5

<sup>3</sup> Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-Клиника»: Россия, г. Москва, ул. Клары Цеткин, д. 33/28

## Информация об авторах:

**Тихомиров Александр Леонидович** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
тел.: +7 (495) 178-28-31;  
e-mail: pacificoff@mail.ru

**Сарсания Светлана Игоревна** – врач акушер-гинеколог Федерального центра репродукции «Санта-Мария»;  
тел.: +7 (495) 989-89-81

**Тускаев Казбек Сергеевич** – врач акушер-гинеколог Федерального центра репродукции «Санта-Мария»;  
тел.: +7 (495) 989-89-81

**Юдина Татьяна Александровна** – врач-гинеколог многопрофильного медицинского холдинга «СМ-Клиника»;  
тел.: +7 (495) 777-48-49

## РЕЗЮМЕ

Одним из вопросов, важных для гинекологов, сталкивающихся с проблемой патологии эндометрия, является ее резистентность к терапии. К числу особенностей хронического эндометрита относится высокая частота бесплодия и рецидивирования процесса вследствие спаечного процесса в полости матки. Решение этой задачи требует комплексного подхода, включающего в том числе применение современного противоспаечного барьера, состоящего из гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы.

**Ключевые слова:** патология эндометрия, внутриматочные вмешательства, хронический эндометрит, синехии, Антиадгезин®

**Для цитирования:** Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Тускаев К.С., Юдина Т.А. Профилактика рецидивов патологии эндометрия. *Медицинский совет*. 2019; 7: 21-26. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-21-26>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Prevention of recurrent endometrial pathology

Alexander L. TIKHOMIROV<sup>1</sup>, Svetlana I. SARSANIA<sup>2</sup>, Kazbek S. TUSKAYEV<sup>2</sup>, Tatyana A. YUDINA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St.

<sup>2</sup> Santa-Maria Federal Reproduction Center: 127051, Russia, Moscow, Tsvetnoy Boulevard, 25, Bldg. 5

<sup>3</sup> SM-Clinic Multidisciplinary Medical Holding: 125130, Russia, Moscow, Klary Zetkin St., 33/28

## Author credentials:

**Tikhomirov Alexander Leonidovich** – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Evdokimov Moscow State University of Medicine and Stomatology»

of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (495) 178-28-31;  
e-mail: pacificoff@mail.ru  
**Sarsania Svetlana Inorovna** – an obstetrician-gynecologist, Santa-Maria Federal Reproduction Center;  
Tel.: +7 (495) 989-89-81

**Tuskayev Kazbek Serгеевич** – an obstetrician-gynecologist, Santa-Maria Federal Reproduction Center;  
Tel.: +7 (495) 989-89-81  
**Yudina Tatyana Aleksandrovna**, a gynecologist, SM-Clinic Multidisciplinary Medical Holding; Tel.: +7 (495) 777-48-49

## ABSTRACT

Therapy resistance of endometrial pathology is one of the significant issues for gynaecologists facing this problem. The features of chronic endometritis include high prevalence of infertility and recurrent endometrial process, due to adhesive process in the uterus. This task requires an integrated approach, including the use of modern anti-adhesive barrier containing hyaluronic acid and carboxymethylcellulose.

**Keywords:** endometrial pathology, intrauterine devices, chronic endometritis, synechiae, Anti-Adhesin®

**For citing:** Tikhomirov A.L., Sarsania S.I., Tuskaev K.S., Yudina T.A. Prevention of recurrent endometrial pathology. *Meditinsky Sovet*. 2019; 7: 21-26. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-21-26>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**В** последнее время увеличилось число женщин репродуктивного возраста с рецидивами патологии эндометрия, хроническим эндометритом, одним из проявлений которого являются внутриматочные синехии. Это приводит к невозможности самостоятельно реализовать репродуктивную функцию даже с использованием программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Следует отметить, что на долю одной пациентки для достижения репродуктивных целей приходится достаточно большое количество инвазивных и малоинвазивных оперативных вмешательств [1–3]. Внутриматочные вмешательства – самые частые операции в гинекологии (выскабливания стенок полости матки при прерывании беременности, хирургические abortionы, гистерорезектоскопия, лечебные и диагностические гистероскопии, раздельные диагностические выскабливания (РДВ) и др.) с негативными последствиями, несмотря на их органо-сохраняющий эффект и малоинвазивность. По данным литературы, формирование соединительнотканых сращений (синехий) в полости матки происходит после вышеперечисленных манипуляций в 20–50% случаев.

Каждый слой эндометрия имеет некоторые отличительные структурные особенности и выполняет специфическую функцию, но все они тесно связаны общей кровеносной системой и предназначены для нормального обеспечения вынашивания плода и деторождения. 25% всей толщины эндометрия занимает базальный слой, 50% – функциональный, а оставшаяся часть (25%) – средний слой эпителиальных клеток. Базальный внутренний слой не реагирует на циклические гормональные колебания, отличается наличием эластических и соединительнотканых волокон, которые придают эндометрию наибольшую прочность, эластичность и растяжимость. Функциональный, наружный эпителиальный слой является гормонально зависимым. Он содержит большое количество кровеносных сосудов и железистых структур.

Расположенный между базальным и функциональным средний слой эндометрия выполняет функцию переходной зоны и содержит клеточные элементы, присущие обоим слоям. После окончания менструации клетки внутреннего и среднего слоев участвуют в восстановлении целостности поверхности маточной полости.

Источником формирования внутриматочных синехий служит базальный слой. По сути, их образование аналогично спаечному процессу в любом полом органе со слизистой выстилкой.

Клиническая картина синехий в матке зависит от того, насколько деформирована маточная полость, от плотности и количества сращений. Иногда наличие внутриматочных синехий не вызывает активных жалоб и диагностируется случайно. Среди жалоб пациенток с внутриматочными синехиями лидируют менструальные нарушения и бесплодие.

Существует несколько теорий о механизмах формирования внутриматочных синехий, лидирующее место среди них принадлежит механической травме эпителиального слоя эндометрия, усугубленной присоединением вторичной инфекции. В ответ на механическое повреж-

жение эпителий базального слоя стремится восстановить прежнюю целостность, усиленно разрастается, вовлекая в процесс мышечные и фиброзные волокна.

Формируются своеобразные тяжи, состоящие из клеточных структур, присущих базальному и подлежащему слою. В составе могут преобладать нежные и пластичные эластичные коллагеновые волокна или грубая соединительная ткань. В зависимости от того, за счет каких клеточных структур сформированы внутриматочные синехии, среди них выделяют несколько видов:

- легкие – напоминают тонкую пленку, нежные и не-прочные, сформированы слизистой базального слоя;
- средние – помимо эпителиальных клеток имеют в составе более плотные волокна фиброзной и мышечной ткани;
- тяжелые (самые плотные), сформированы грубой соединительной тканью.

Наиболее опасным в плане появления внутриматочных синехий считается первый месяц после родов или прерывания беременности, т. к. именно в это время происходит активное восстановление эндометрия на фоне обширной раневой поверхности. Каждое последующее выскабливание маточной полости увеличивает риск появления внутриматочных синехий на 8%.

Чаще всего образованию внутриматочных синехий предшествует выскабливание по поводу неразвивающейся беременности. После того как маточная полость освобождается от погибшего эмбриона, в ней остаются небольшие фрагменты плацентарной ткани, которая становится источником формирования спаек до завершения физиологической регенерации эндометрия. Если травма эндометрия осложняется инфекционным воспалением, в формировании внутриматочных синехий принимает участие воспалительный экссудат. Накапливаясь, он становится более вязким, плотным, образует тяжи и склеивает маточную полость. Хроническая активация клеточных и гуморальных провоспалительных реакций сопровождается повышенной выработкой цитокинов и других биологически активных веществ, обусловливающих нарушения микроциркуляции, экссудацию и отложение фибринда в строме эндометрия, что формирует соединительнотканые фибринозные спайки в строме и/или внутриматочные синехии различной степени выраженности [4].

Наиболее удобная и часто используемая классификация по степени распространенности внутриматочных синехий и степени облитерации (March C., Izrael R., 1981):

- I степень – распространение спаек – менее 25% от площади эндометрия.
- II степень – вовлечение в патологический процесс 25–75% полости матки. Стенки матки свободны, спайки их не склеивают, но могут частично перекрывать дно матки и устья ее труб.
- III степень – вовлечение в патологический процесс более 75% эндометрия. Синехии плотные, неэластичные, способны значительно деформировать маточную полость и сращивать маточные стенки между собой.

Любые внутриматочные синехии деформируют полость матки, поэтому заболевание почти всегда сопровождается менструальными нарушениями. В связи с уменьшением площади функционального слоя эндометрия менструации становятся скучными, формируется гипоменструальный синдром или аменорея. Если частично зарастает только нижняя часть маточной полости, а эндометрий продолжает функционировать normally, менструальная кровь эвакуируется несвоевременно. Поэтому месячные приходят с задержками и продолжаются дольше, в виде скучных темных выделений. Если маточная полость в нижней части застывает полностью, формируется гематометра.

Значительное заражение маточной полости, уменьшение площади нормально функционирующего эндометрия препятствуют normalной имплантации бластоциты. В случае локализации внутриматочных синехий в зоне устьев фаллопиевых труб оплодотворение становится невозможным.

Важно помнить, что даже самое качественное хирургическое удаление внутриматочных синехий не исключает рецидива болезни. Распространенные плотные синехии образуются вновь в 60% наблюдений.

Потому в настоящее время перспективным направлением является внедрение противоспаечных средств, способствующих уменьшению риска рецидивов патологии эндометрия в комплекс послеоперационных мероприятий (табл.).

Также перспективным направлением коррекции внутриматочной патологии является использование стволовых клеток, которые обладают способностью идентифицироваться с клетками эндометрия в естественных условиях [5].

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

**Пациентка Ш., 37 лет.** Обратилась по поводу планирования беременности.

### Из анамнеза:

Репродуктивная функция:

Б – 6-я: Р – 2 (2003 г. – самостоятельные роды; 2017 г. – оперативные роды).

2000 г. – самопроизвольный выкидыш на сроке 8 нед., лечебно-диагностическое высабливание (ЛДВ) стенок полости матки.

А – 1 (2008 г., на сроке 9 нед., без осложнений).

2015 г. неразвивающаяся беременность на сроке 8–9 нед., ЛДВ стенок полости матки. Курс противоспаечной терапии, курс физиотерапии.

Все беременности наступали самостоятельно.

В 2016–2017 гг. при УЗИ обнаружены синехии в нижней трети полости матки, планировалось провести гистероскопию/гистерорезектоскопию, но пациентка самостоятельно забеременела.

2017 г. Преждевременное излитие околоплодных вод. Хроническая гипоксия плода. II своевременное оперативное родоразрешение путем кесарева сечения на сроке гестации 39–40 нед., при котором, со слов пациентки, плотный соединительнотканый тяж полностью не удален.

После восстановления менструальной функции – менструации скучные, длительные (до 10 дней), болезненные.

При УЗИ: субмукозный узел по передней стенке, синехии полости матки, полип эндометрия.

Гистероскопия. Гистерорезектоскопия. РЛДВ слизистой полости матки.

Гистологическое исследование: железисто-фиброзный полип эндометрия; фокусы мелкоочаговой сложной гиперплазии без атипии с хроническим воспалением в строме; фрагменты субмукозной лейомиомы.

С учетом АМГ, оценки фолликулярного аппарата яичников, данных анамнеза и желания пациентки беременеть решено провести терапию А-ГнРГ в течение 6 мес. под контролем УЗИ. Во время лечения – эндометрий тонкий, не изменен.

После восстановления менструальной функции через 3 мес. при УЗИ: субмукозный узел по передней стенке, синехии полости матки.

Решено провести гистероскопию, гистерорезектоскопию, РЛДВ слизистой полости матки. При гистероскопии обнаружено: субмукозный узел по переднебоковой стенке справа, диаметром 0,6 см; синехии полости матки от задней левой боковой стенки до задней правой боковой стенки, фиброзный полип по задней стенке, признаки хронического эндометрита, единичные эндометриоидные гетеротопии.

При помощи гистерорезектоскопии и кюретажа полностью удалены синехии, субмукозный узел, полип полости матки.

В полость матки после гемостаза с помощью апликационного катетера введено 5 г противоспаечного стерильного геля Антиадгезин®, содержащего гиалуроновую кислоту и карбоксиметилцеллюлозу.

Гистологическое исследование: в пределах представленного материала морфология эндометрия соответствует средней стадии фазы пролиферации. Эндометриальный фиброэпителиальный полип. Признаки хронического умеренно выраженного эндометрита с распространенной фибротизацией стромы (синехии), обширной гипертрофией гладкомышечных волокон (нельзя исключить субмукозный узел), очагами плоскоклеточной метаплазии. Для исключения аутоиммунного компонента и уточнения степени выраженности хронического эндометрита

● **Рисунок.** Контрольное УЗИ после 1 цикла физиотерапии

● **Figure.** Comparison ultrasound investigation following 1 physiotherapy cycle



рекомендовано ИГХ-исследование с маркерами иммунных клеток (CD138, CD56).

Проведена адекватная противовоспалительная терапия, физиотерапия (магнитотерапия № 20 / гальванизация № 10). Механическая контрацепция.

При контрольном УЗИ после 1 цикла физиотерапии, 24-й день менструального цикла (МЦ):

Эндометрий секреторный, М-ЭХО – 0,83 см, овуляторный МЦ (желтое тело с выраженным кровотоком) (рис.).

При динамическом УЗИ эндометрия в различные периоды МЦ в течение последующих 2 мес. деформации полости матки, патологии эндометрия не выявлено.

В настоящее время у пациентки самостоятельная прогрессирующая беременность сроком 10–11 нед. (наблюдение по месту проживания).

*Пациентка З., 34 года.*

**Жалобы:** отсутствие беременности с 2018 г. Неудачи при попытке проведения ЭКО, скучные менструации. Планирует беременность методом ЭКО.

**Диагноз при обращении:** хронический эндометрит. Аденомиоз. Бесплодие II (абсолютный трубный фактор).

Репродуктивная функция:

Беременностей – 3:

1. 2012 г. Лапароскопия. Внематочная трубная беременность слева. Тубэктомия слева.
2. 2013 г. Лапароскопия. Внематочная трубная беременность справа. Тубэктомия справа. NB! Перед планированием беременности проведена ГСГ – маточная труба справа свободно проходима. Возможно, наступление трубной беременности было связано с нарушением/отсутствием ресниччатого эпителия.
3. 2015 г. Беременность путем ЭКО (криоперенос 2 эмбрионов), самостоятельные роды.

12.2015 г. РДВ слизистой полости матки (плацентарный полип, гнойный эндометрит). Адекватная противовоспалительная терапия.

В период с 2016 по 2018 г. – регулярный МЦ, с тенденцией к скучности.

2018 г. В плане подготовки эндометрия к беременности (криоперенос) – курс физиотерапевтического лечения (гипоплазия эндометрия, хронический эндометрит).

07.2018 г. Криоперенос 1 эмбриона (на эндометрий 8,6 мм) – беременности нет.

08.2018 г. При УЗИ – эндометрий неоднородный, тонкий. В плане подготовки к стимуляции и ЭКО решено привести гистероскопию, РЛДВ слизистой полости матки.

При гистероскопии обнаружено: от заднебоковой стенки слева, стенозированного устья левой маточной трубы до дна определяется соединительнотканная перегородка (синехия), которая располагается рыхло в области дна и плотно в области устья левой маточной трубы. Слизистая неравномерной толщины, с белесоватыми участками в области дна, на передней и задней стенках, с полипами по задней стенке и боковой стенке справа; эндометриоидные гетеротопии на передней стенке, дне.

Соединительнотканная перегородка удалена полностью.

В полость матки с помощью аппликационного

катетера введено 3 мл противоспаечного стерильного геля Антиадгезин®.

Гистологическое исследование: морфология эндометрия соответствует средней стадии фазы пролиферации. Эндометриальный фиброзно-эпителиальный полип на фоне хронического умеренно выраженного эндометрита с очагами интерстициального фиброза (синехии).

После получения результатов гистологии проведены 2 цикла циклической гормональной терапии, физиотерапевтическое лечение. Эндометрий соответствует по структуре и размерам фазам МЦ.

Проведена стимуляция овуляции, перенос 2 эмбрионов. В-ХГ 223 мЕд/мл. С прогрессирующей беременностью наблюдается в женской консультации по месту проживания.

*Пациентка М., 32 года.*

**Жалобы:** отсутствие беременности в течение 5 лет, обильные со сгустками менструации, ациклические кровянистые выделения.

Последнее посещение гинеколога – в 2016 г.

**Из анамнеза:**

Беременностей – 0.

2006 г. Урогенитальная хламидийная инфекция.

2006 г. Эктопия шейки матки. Лечение не проводилось. С 2006 г. кандидозный вульвовагинит (обострение 1 раз в 6 мес.). Последнее обострение 1 год назад.

2013, 2017 гг. – ГСГ: маточные трубы проходимы на всем протяжении.

2015 г. РЛДВ слизистой полости матки. Гистология: железистый полип эндометрия. Проведено противовоспалительное, физиотерапевтическое лечение.

При УЗИ – овуляторный МЦ. Сpermограмма – нормо-зооспермия; беременности не наступало.

2015–2016 г. ЦМВ. Противовирусное лечение.

2016 г. ВПЧ 16/18 тип. Радиоволновая коагуляция шейки матки.

2016 г. Проведено 2 попытки внутриматочной инсеминации. В-ХГ менее 1,2 мЕд/мл.

2016 г. Гистероскопия. РЛДВ слизистой полости матки. Гистология: железисто-фиброзный полип эндометрия. Умеренно выраженный эндометрит.

Проведено противовоспалительное лечение.

В 2017 г. нами проведено дообследование: ИППП, ВПЧ – отрицательны; бактериологическое, бактериоскопическое исследования – норма. Цитологическое исследование шейки матки – NILM.

При УЗИ в различные периоды МЦ выявлен рецидив патологии эндометрия, овуляторный МЦ.

С учетом данных обследования, анамнеза, желания пациентки реализовать репродуктивную функцию решено провести гистероскопию и РЛДВ с введением в полость матки противоспаечного стерильного барьера для максимального снижения риска рецидива патологии эндометрия.

При гистероскопии обнаружено: слизистая неравномерной толщины, с белесоватыми участками в области дна, единичными эндометриоидными гетеротопиями по передней стенке, полипами по задней и заднебоковой стенке справа,

устье правой маточной трубы прикрыто полипом. Проведено РЛДВ слизистой полости матки. При контрольной гистероскопии: устья маточных труб визуализируются, свободные; слизистая бледно-розовой окраски, шероховатая.

В полость матки с помощью аппликационного катетера введено 3 мл противоспаечного барьера – геля Антиадгезин®.

Заключение: полипы эндометрия. Хронический эндометрит. Аденомиоз.

Гистологическое исследование: в пределах присланного материала морфология эндометрия ранней стадии фазы пролиферации с участками обратного развития эндометрия при замедленном отторжении. Эндометриальный железистый полип функционального типа, пролиферативный вариант с неполной эпидермизацией на фоне хронического умеренно выраженного эндометрита с мелкоочаговой фибротизацией стромы.

Проведены адекватная противовоспалительная терапия, курс физиотерапии.

Беременность наступила через 2 мес. в естественном цикле, при пофазовой поддержке эстрогенами и прогестероном.

По нашему мнению, для снижения риска рецидивов патологии эндометрия в комплексную терапию лечения целесообразно включать современный противоспаечный барьер Антиадгезин®.

Так, при обращении к нашим репродуктологам 15 пациенток с синехиями, неразвивающимися беременностью в анамнезе, хроническими эндометритами различной степени выраженности, фиброзно-железистыми полипа-

ми, субмукозными узлами в сочетании с эндометритами, которым вновь предстояли внутриматочные вмешательства, последние выполнялись с использованием противоспаечного геля.

Данные клинические наблюдения приведены для демонстрации большой частоты, нередкого множества внутриматочных вмешательств в анамнезе одного пациента и необходимости оптимизации противоспаечных мероприятий после оперативных вмешательств.

Из 15 пациенток, которым проводилось лечение, 13 пациенток планировали беременность. Беременность наступила у 10 пациенток, т. е. в 77% случаев после оперативного лечения с введением противоспаечного геля. У 2-х пациенток, у которых не было репродуктивных планов, патологии эндометрия не было обнаружено в течение 1 года наблюдения (табл.).

Антиадгезин® – противоспаечный гель с уникальным составом, основными действующими веществами которого являются натриевая соль гиалуроновой кислоты (ГК) и натрия карбоксиметилцеллюлоза.

Принцип действия таких противоспаечных средств основан на временном барьере разобщении травмированных поверхностей на период наиболее интенсивного заживления тканей. ГК – натуральный компонент экстрацеллюлярного матрикса, стекловидного тела человека и синовиальной жидкости суставов. Противоспаечное действие ГК реализуется на очень ранней стадии спайкообразования (первые 3–4 дня) путем подавления адгезии фибробластов и тромбоцитов, активности

# Антиадгезин®

гель противоспаечный рассасывающийся

## • Инновационная концепция профилактики спаечной патологии в гинекологии

РУ № РЗН 2015/2449 от 07.04.2016 Реклама

**Апирогенный**

**Нетоксичный**

**Стерильный**

**Биосовместимый**

**Не вызывает иммунной реакции**

**Биодеградируемый**

Дополнительная информация на сайте компании: [www.stada.ru](http://www.stada.ru)  
АО «Нижфарм», 119017, Москва, ул. Б. Ордынка д. 44, к. 4, тел./факс +7 (495) 797-31-10/11  
Заказ продукции: тел.: +7 (495) 783-13-03

**STADA**

Таблица. Использование Антиадгезина в комплексной противорецидивной терапии в практике репродуктолога

Table. Use of Anti-Adhesin in complex anti-relapse therapy in the fertility specialist practice

Количество внутриматочных вмешательств в анамнезе	Причины	Исход после применения Антиадгезина в комплексной противорецидивной терапии
1	Неразвивающаяся беременность с последующим ДВ – 2 чел. Синехии – 2 чел. Полипы эндометрия – 2 чел. Полипы + эндометрит – 2 чел.	Наступление беременности в течение 2–6 мес. – 2 чел. Беременность – 2 чел. Беременность – 1 чел. Патологии эндометрия нет, планов репродуктивных нет – 1 чел. Беременность – 1 чел. Патологии эндометрия нет, продолжение терапии для наступления беременности – 1 чел.
2 и более	Неразвивающаяся беременность с послед. ДВ – 1 чел. Синехии – 1 чел. Полипы эндометрия + эндометрит – 2 чел. Субмукозный узел / полипы эндометрия / эндометрит – 1 чел. Субмукозный узел /синехии / полип эндометрия / эндометрит – 2 чел.	Наступление беременности в течение 2–6 мес. – 1 чел. Беременность – 1 чел. Беременность – 2 чел. Патологии эндометрия нет в течение 1 года, репродуктивных планов нет – 1 чел. Беременности нет при наличии репродуктивных планов – 1 чел. (продолжение лечения бесплодия) Рецидив патологии эндометрия в течение года – 1 чел. (стимуляция овуляции в программе ЭКО после 4 инъекций а-ГНРГ)

макрофагов, а также путем ингибиравания образования фибрина и создания защитного барьера в виде биологической пленки на поврежденном участке ткани. Период полураспада ГК в организме составляет около 1–3 дней. ГК полностью расщепляется в организме ферментом организма гиалуронидазой в течение 4 дней. Добавление к ГК карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), которая сама по себе обладает барьерным противоспаечным действием, имеет стабилизирующие, смягчающие, геле- и пленкообразующие свойства, способствует образованию вязкого геля, отделяющего травмированные поверхности в течение всего периода наиболее интенсивной регенерации тканей. Механизм действия КМЦ также реализуется за счет подавления активности фибробластов и предотвращения депонирования фибрина на поврежденной серозной поверхности, замедления движения активированных клеток, направляющихся в очаг воспаления. КМЦ нетоксична, неканцерогенна, не обладает эмбриотоксическим эффектом, служит в качестве субстрата для закрепления и пролонгирования действия ГК на поверхности ткани, т. к. в организме человека отсутствуют специальные ферменты, расщепляющие КМЦ. КМЦ элиминируется из организма путем постепенного лизиса и поглощения фрагментов макрофагами.

Гель Антиадгезин® предназначен для профилактики спайкообразования в ходе любых операций на органах

и тканях, где имеется такой риск: в абдоминальной хирургии и хирургии малого таза, при операциях в полости матки и на мочевом пузыре, на позвоночнике, в полости носа и околоносовых пазухах, на молочных железах, в офтальмохирургии и др.

Многими специалистами уже оценены очевидные достоинства противоспаечного средства Антиадгезин®: удобство и простота использования; возможность применения при внутриматочном, открытых и лапароскопических вмешательствах на органах малого таза; продолжительное действие геля для оказания противоспаечного действия (до 7 дней); способность к рассасыванию (биодеградации); безопасность; иммуносовместимость; отсутствие побочных реакций и раздражающего действия; инертность (гель не является очагом инфекции, фиброза, ангиогенеза и пр.); барьерное (разграничитывающее) действие. Гель Антиадгезин® обладает оптимальными характеристиками текучести и вязкости, позволяющими обволакивать анатомические образования любой формы, создавая пленку, фиксированную к раневой поверхности, а также не влияет на нормально протекающие процессы регенерации и соответствует всем стандартам качества.

Включение Антиадгезина® в комплексное лечение патологии эндометрия и бесплодия способствует повышению эффективности терапии и достижению ее таргетности.

Поступила/Received 17.01.2019

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Александрова Г.А. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М., 2013. 200 с. [Aleksandrova G.A. The key indicators of maternal and child health, the activities of the children protection and obstetric aid service in the Russian Federation. M., 2013. 200 p.] (In Russ.).
- Тихомиров А.Л., Сарсаня С.И. Риски спаечного процесса при хирургических вмешательствах в гинекологии и их профилактика. *Проблемы репродукции*. 2016;6:66–73. [Tikhomirov A.L., Sarsania S.I. Risks and prevention of adhesions in gynecologic surgical procedures. *Problemy Reproduktsii*. 2016;6:66–73.] (In Russ.).
- Ранние сроки беременности (изд. 2-е, испр. и доп.). Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. Изд.: Медиабюро Статус презенс, 2009. 480 с. [Early gestational age (2nd ed., updated and revised). Under the editorship of V.E. Radzinsky, A.A. Orazmuradova. Publishing House: Mediaburo Status Presence, 2009. 480 p.] (In Russ.).
- Fernandez H., Benifla J.L., Fritel X. et al. Post- curettage and aspiration synechiae: is there value in an anti-adhesion agent? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2012;41(2):8–12.
- Myers E.M., Hurst B.S., Nagori C.B. et al. Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asherman's syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2011;4(1):43–48.

# Нестероидные противовоспалительные средства в терапии женской тазовой боли

И.В. КУЗНЕЦОВА<sup>1</sup>, Л.В. ЕВСЮКОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

## Информация об авторах:

**Кузнецова Ирина Всеволодовна** – д.м.н., кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: +7 (903) 960-33-85;

e-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

**Евсюкова Людмила Владимировна** – к.м.н., кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного автономного

образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; +7 (4912) 25-27-63; e-mail: levsjuk@yandex.ru

## РЕЗЮМЕ

Тазовая боль – одна из распространенных причин обращения к врачу – может быть главным симптомом ряда гинекологических заболеваний и самостоятельным патологическим состоянием. Острая тазовая боль чаще всего обусловлена инфекцией органов малого таза. Неинфекционные причины боли также ассоциируются с воспалением, а у женщин боль и воспаление поддерживаются эстрогенами, что повышает риск формирования хронической тазовой боли (ХТБ). Актуальность проблемы тазовой боли рассматривается не только в связи с адекватной диагностикой ее причин, но и с позиций терапии самих болевых симптомов. Стратегия обезболивания значительно улучшает качество жизни и становится профилактикой развития хронических воспалительных заболеваний и синдрома ХТБ. В терапии боли широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), действие которых, реализуемое путем снижения синтеза простагландинов, патогенетически обосновано как в комплексе лечения острых инфекций малого таза, так и в терапии идиопатической менструальной боли. В статье представлены клинические наблюдения применения НПВП с указанной целью.

**Ключевые слова:** тазовая боль, воспалительные заболевания органов малого таза, простагландины, дисменорея, хроническая тазовая боль, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид

**Для цитирования:** Кузнецова И.В., Евсюкова Л.В. Нестероидные противовоспалительные средства в терапии женской тазовой боли. Медицинский совет. 2019; 7: 27-32. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-27-32>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for management of pelvic pain in women

Irina V. KUZNETSOVA<sup>1</sup>, Lyudmila V. EVSYUKOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia, p. 2

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov Ryazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation of the Ministry of Health of the Russian Federation: 390026, Russia, Ryazan, Vysokovoltnaya St., 9

## Author credentials:

**Kuznetsova Irina Vsevolodovna** – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair of Obstetrics and Gynecology No. 1, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of

Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (903) 960-33-85; e-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

**Evsyukova Lyudmila Vladimirovna** – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Chair of Obstetrics

and Gynecology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Pavlov Ryazan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: +7 (4912) 25-27-63; e-mail: levsjuk@yandex.ru

## ABSTRACT

Pelvic pain is one of the common causes for visiting a doctor, which can be the main symptom of gynecological diseases and an independent pathological condition. Acute pelvic pain is most often caused by an infection that affects the organs of a woman's reproductive system. Non-infectious causes of pain are also associated with inflammation, and estrogens support pain and inflammation in women, which increases the risk of chronic pelvic pain (CPP). The urgency of the pelvic pain problem is considered not only in connection with an adequate diagnosis of its causes, but also from the perspective of managing the pain symptoms themselves. The anaesthesia strategy significantly improves the quality of life and prevents the development of chronic inflammatory diseases and CPP syndrome. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in pain therapy, and their effect consists in reducing the synthesis of prostaglandins and is pathogenetically substantiated both in the complex treatment of acute pelvic infections and in the treatment of idiopathic menstrual pain. The article presents clinical observations of the use of NSAIDs with the specified purpose.

**Keywords:** pelvic pain, pelvic inflammatory diseases, prostaglandins, dysmenorrhea, chronic pelvic pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide

**For citing:** Kuznetsova I.V., Evsyukova L.V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for management of pelvic pain in women (clinical follow-up). *Meditinsky Sovet.* 2019; 7: 27-32. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-27-32>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Э**ксперты Международной ассоциации по изучению боли (IASP) определяют боль как «неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения». Боль формируется периферическими и центральными механизмами [1] и классифицируется как нейропатическая, возникающая вследствие поражения собственно нервной системы, и ноцицептивная, которая реализуется через активацию рецепторов различными стимулами, исходящими из других тканей.

Сигналы соматических структур, в т. ч. матки, воспринимают нервные окончания, отвечающие на механические, химические и термальные стимулы. Брюшина содержит ноцицепторы, чувствительные к напряжению, растяжению, ишемии, воспалению и передающие свои сигналы через симпатическую нервную систему. Сигналы висцеральных и соматических структур, преобразовываясь в электрический импульс, передаются в виде волны деполяризации вдоль афферентных нейронов и инициируют выброс нейротрансмиттеров в синапсах с нейронами II порядка, которые передают сигнал в вышерасположенные области центральной нервной системы (ЦНС). В процессе передачи болевого сигнала с ноцицепторами взаимодействуют биологически активные вещества, способные инициировать болевой сигнал и (или) сенсибилизировать нервные окончания. Болевые трансмиттеры включают обширную группу веществ, в которую входят простагландины (ПГ).

ПГ – эйкозаноиды, вырабатываемые из арахидоновой кислоты в результате циклооксигеназа-зависимого пути биотрансформации. Два изофермента циклооксигеназы (ЦОГ) – ЦОГ-1 и ЦОГ-2 различаются по своим характеристикам, распределению в тканях и регуляции экспрессии генов (табл. 1). ЦОГ-1 постоянно экспрессируется в тканях и определяет синтез ПГ, участвующих в регуляции клеточного гомеостаза. ЦОГ-2 активируется физическими, химическими, биологическими веществами и запускает процесс высвобождения «воспалительных» ПГ.

Мощным стимулятором экспрессии ЦОГ-2 является эстрадиол, одновременно усиливающий болевой сигнал и путем экспрессии фактора роста нервов (NGF), который определяет активность ноцицепторов. Зависимость болевого сигнала от эстрогенов объясняет женскую «привилегию» на боль, но именно тазовая боль обнаруживает максимальные гендерные различия и является преимущественно женской проблемой [2]. Гинекологическая заболеваемость, связанная с болевым симптомом, неуклонно повышается. Причиной тому служат многие факторы. Несвоевременно диагностированные и недолеченные инфекционные воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), повторяющиеся дисфункциональные неинфекционные циклические боли – на их основе может замкнуться порочный круг

болевых сигналов и сформироваться синдром хронической тазовой боли (ХТБ) – трудновыполнимая диагностическая и терапевтическая задача для гинекологов, врачей других специальностей и серьезная проблема для пациентов. Поэтому тактика ведения заболеваний, в клинической картине которых присутствует боль, нацелена не только на устранение источника боли, но и на купирование самого симптома.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 1

Пациентка, 25 лет, обратилась к гинекологу с жалобами на боли внизу живота и в пояснице, появившимися остро несколько часов назад. В анамнезе детские инфекции, хронических заболеваний нет. Менструации с 12 лет, установились сразу, регулярные, по 7 дней через 26–28 дней, умеренные по кровопотере, безболезненные. Последняя менструация началась 12 дней назад, прошла обычно.

Половая жизнь с 15 лет, сменила 8 половых партнеров. Не замужем. В настоящее время живет с постоянным партнером, но 4 дня назад имела незащищенный половой акт со случайным знакомым.

● **Таблица 1. Характеристика изоферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2**

● **Table 1. The properties of COX-1 and COX-2 isoenzymes**

Характеристика	ЦОГ-1	ЦОГ-2
Генный локус	9 хромосома	1 хромосома
Размер гена	22 т. п. н.	8,3 т. п. н.
Регуляция экспрессии гена	Конститутивная (ген «домашнего хозяйства»)	Индукируемая
Активация экспрессии гена	Может возрастать в 2–4 раза	Может возрастать в 10–50 раз
мРНК индуцируется		
ИЛ-1	↑	↑↑↑↑
ЛПС	↓	↑↑↑
ГКС	–	↓↓↓
Распределение в тканях	Конститутивно экспрессирован в большинстве тканей, например, почках, брюшной полости, эндотелии сосудов	Исходно экспрессирован в яичниках, матке, спинном мозге, почках, хрящах, костях
Физиологические функции	Гомеостаз Защита слизистых Агрегация тромбоцитов Почечный кровоток	Адаптация Функции почек Заживление язв/ран Защита сосудов Костный метаболизм Женская репродукция
Патофизиологические функции		Боль, воспаление Повышенная температура Ишемия (ЦНС) Рак Болезнь Альцгеймера

ИЛ-1 – интерлейкин-1; ЛПС – липополисахарид; ГКС – глюкокортикоиды; т. п. н. – тысяча пар нуклеотидов

В анамнезе 1 беременность в 19 лет, закончилась искусственным абортом, без осложнений. Использует барьерный и физиологический методы контрацепции.

Общее состояние удовлетворительное. Температура тела – 37,4 °C, частота дыхательных движений – 15/мин, частота сердечных сокращений – 82 уд./мин, артериальное давление – 123/80 мм рт. ст. Кожные покровы чистые, несколько бледные. Признаков заболеваний нервной, эндокринной, кровеносной, дыхательной, мочевыделительной, костно-мышечной систем и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) не выявлено. Живот не вздут, равномерно участвует в акте дыхания, безболезненный при наружной пальпации.

При гинекологическом осмотре: наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по женскому типу. Слизистая оболочка влагалища умеренно гиперемирована. Шейка матки цилиндрической формы, с явлениями эктоцервичита, из шеечного канала выделяются слизисто-гнойные бели. Тело матки отклонено кпереди, плотное, подвижное, тракции за шейку матки резко болезненны. Придатки с обеих сторон отечные, болезненные при пальпации. Параметрии не инфильтрированы, патологических образований в малом тазу нет.

Во время осмотра проведен забор отделяемого половых путей для лабораторной диагностики. По полученным через 2 сут результатам обследования в отделяемом влагалища, окрашенном по Граму, обнаружены повышенное число лейкоцитов, «ключевые» клетки, в соответствии с критериями Nugent установлен бактериальный вагиноз.

Микробиологическое исследование отделяемого шеечно-го канала: методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени выявлена ДНК *Chlamydia trachomatis*. Трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза структурных изменений не обнаружило; присутствуют косвенные признаки эндометрита.

На основании проведенного обследования был выставлен клинический диагноз: хламидийная инфекция, острое воспалительное заболевание органов малого таза (цервицит, эндометрит, сальпингит), бактериальный вагиноз.

С учетом общего удовлетворительного состояния пациентки и среднетяжелого течения заболевания было принято решение об амбулаторном наблюдении и лечении. Эмпирическая антибиотикотерапия (до получения результата микробиологического исследования) включала: цефтриаксон 250 мг внутримышечно однократно, доксициклин 100 мг внутрь 2 р/сут в течение 14 дней, метронидазол 500 мг внутрь 2 р/сут в течение 14 дней. Партнерам, имевшим половой контакт с пациенткой в течение 60 дней до момента возникновения симптомов, было рекомендовано пройти обследование на *C. trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*; вне зависимости от результатов тестов пройти курс лечения эмпирической терапии, направленной на элиминацию этих патогенов. Женщине рекомендовано воздерживаться от половых контактов на весь период терапии.

Для облегчения болевого симптома пациентке назначен нимесулид (Нимесил®) – нестериоидный противовоспалительный препарат (НПВП), преимущественно ингибитирующий ЦОГ-2, по 100 мг (гранулы одного пакетика растворяют в 100 мл воды комнатной температуры) 2 р/сут после еды в течение 7 дней.

Повторный визит к врачу запланирован через 3 дня или ранее при ухудшении самочувствия. Пациентка пришла на прием в запланированное время и сообщила о значительном улучшении своего состояния и существенном облегчении болей. Боль практически полностью купировалась в течение 1 ч после приема нимесила и не возобновлялась при продолжении использования НПВП 2 р/сут. Все рекомендации пациентки выполняет, у партнера инфекции, передаваемые половым путем, не выявлены, но он получает терапию, назначенную дерматовенерологом. При осмотре все основные показатели жизнедеятельности в пределах нормы, отмечена положительная динамика гинекологического статуса. Рекомендовано продолжить назначенную терапию.

Следующий визит состоялся через 1 нед. после начала терапии, при опросе и обследовании отмечена положительная динамика. Боль не беспокоит с 4 сут терапии. Семидневный прием нимесила решено завершить, прием антибиотиков продолжить. По окончании курса антибиотикотерапии самочувствие женщины хорошее, жалоб нет, по данным осмотра патологических изменений со стороны органов малого таза не выявлено. Рекомендовано сдать анализ на *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* через 3 мес.

Лечение пациентки с ВЗОМТ было спланировано в соответствии со стандартами терапии, отечественными и международными клиническими рекомендациями [3, 4], согласно которым антибиотикотерапия у небеременных женщин назначается эмпирически, до получения результатов микробиологического исследования, и проводится амбулаторно при легком и среднетяжелом течении заболевания, при отсутствии подозрения на острую хирургическую патологию. Выбор антибиотиков обязательно предусматривает возможное присутствие *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*, а также направлен на элиминацию анаэробной инфекции. Выявленная при микробиологическом исследовании хламидийная инфекция чувствительна к доксициклину, а бактерии, ассоциированные с бактериальным вагинозом, – к метронидазолу, поэтому коррекции антибиотикотерапии после получения результатов анализов не потребовалось.

Вместе с тем очевидно, что быстрого облегчения болевых симптомов при использовании антибиотиков ожидать нельзя, и сохранение боли, помимо снижения качества жизни, может уменьшить приверженность терапии, породить сомнения в ее эффективности и, вследствие этого, реально снизить вероятность положительного исхода лечения. Поэтому использование обезболивающих средств при острых эпизодах ВЗОМТ признается целесообразным. Среди анальгетиков наиболее разумным выбором следует считать назначение НПВП, противовоспалительный и анальгезирующий эффекты которых реализуются путем подавления активности ЦОГ и снижением синтеза ПГ, модуляции мембранных рецепторов, переносчиков сигнала и медиаторов, а также влияния на «каскад воспаления». Обоснованием назначения НПВП при ВЗОМТ служат данные о значительно повышенной экспрессии ЦОГ-2 в эндометрии, пораженном острым воспалением, по сравнению с нормальным эндометрием и хроническим эндометритом [5].

Блокада избыточной воспалительной реакции не только облегчает боль, но и предотвращает вторичные

повреждения ткани, что важно с позиций профилактики возникновения хронического воспаления с исходом в спаечный процесс, снижение fertильности, увеличение риска внематочной беременности и ХТБ. Избыточная экспрессия ЦОГ-2 также связана с повышенным риском онкологических заболеваний женских половых органов, и это является дополнительным основанием для подавления ее активности [6]. Исследований, посвященных проблеме терапии ВЗОМТ с помощью НПВП, мало, и особенности их дизайна затрудняют выполнение метаанализа [7], однако систематизация полученных в этих работах данных позволяет утверждать, что включение НПВП в схемы комплексной терапии острых ВЗОМТ улучшает исходы лечения и долгосрочный прогноз.

В нашем клиническом наблюдении принятые меры были эффективными, в результате было констатировано излечение. Рекомендации, касающиеся последующего наблюдения и обследования продиктованы тем, что женщины с подтвержденной хламидийной инфекцией имеют высокую частоту реинфекции в пределах полутора после первого эпизода, поэтому нуждаются в обязательном тестировании на облигатные патогены через 3–6 мес. после впервые установленного диагноза, вне зависимости от наличия или отсутствия жалоб, а также факта лечения полового партнера.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2

Пациентка, 17 лет, ученица 11 класса средней школы, предъявляет жалобы на болезненные менструации. Боль внизу живота появляется в первый день менструального кровотечения, продолжается в течение суток, носит схваткообразный характер, сопровождается слабостью, головной болью, тошнотой, вздутием живота. Интенсивность боли пациентки оценивает в 4–6 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), но в течение последних нескольких месяцев симптом стал достигать уровня 8–9 баллов, вынуждая девушку ограничивать повседневную активность и пропускать занятия в школе. Для облегчения боли пациентка принимает дротаверин с частичным эффектом.

В анамнезе детские инфекции, хронический гастродуodenит (наблюдался у терапевта). Менструации с 12 лет, установились в течение 1 года, по 3–4 дня через 27–29 дней, умеренные по кровопотере. Боль во время менструации беспокоит в течение 3 лет. Первый сексуальный контакт в 16 лет, в настоящее время половую жизнь отрицает.

При гинекологическом осмотре: наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по женскому типу. Слизистая оболочка влагалища нормальной окраски, складчатость выражена. Шейка матки субконической формы, с эктопией цилиндрического эпителия. Тело матки отклонено кзади, плотное, подвижное, безболезненное при пальпации. Придатки с обеих сторон не определяются, область их безболезненна. Выделения из половых путей светлые.

Проведено следующее обследование.

Микробиологическое исследование вагинального отделяемого: микроскопия с окрашиванием по Граму не выявила патологических отклонений; ПЦР в реальном време-

ни с целью выявления *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium*: результат отрицательный.

Цитологическое исследование: отсутствие неопластических изменений.

Трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза: патологических отклонений не обнаружено.

На основании проведенного обследования был выставлен клинический диагноз: дисменорея (идиопатическая).

Рекомендовано применение нимесулида (Нимесил®) по 100 мг (гранулы одного пакетика растворяют в 100 мл воды комнатной температуры) 2 р/сут после еды в течение 1–2 дней менструации для облегчения тазовой боли.

Через 3 мес. пациентка на повторном приеме сообщила о значительном улучшении самочувствия. Симптом по ВАШ оценивает в 2–3 балла, боль не мешает осуществлению повседневной активности и учебе. Рекомендовано продолжить терапию.

Варианты тазовой боли представлены дисменореей, диспареунией и собственно тазовой болью, не связанной с менструацией или половым актом. Большинство первичных причин тазовых болей – гинекологические заболевания (табл. 2), но следует помнить также о возможном присутствии урологических, кишечных, неврологических и психических болезней.

Дисменорея – болезненные спастические сокращения миометрия во время менструации, несомненно, являются наиболее частым из болевых симптомов у женщин репродуктивного возраста [8]. Нередко менструальную боль сопровождают вегетативные реакции в виде тошноты, рвоты, озноба, потливости, головной боли, вздутия живота, диареи, учащенного мочеиспускания, обморочных состояний и др. Порою возникают психические и поведенческие нарушения, а при тяжелой дисменорее развивается астения, снижаются память и работоспособность. Ведущим симптомом в клинической картине при этом может становиться одна из сопутствующих жалоб, отодвигающая боль на второй план.

Происхождение дисменореи связано с нарушением сократительной деятельности миометрия [8]. Сокращение миоцита инициируется стимулами, повышающими концентрацию ионов кальция в цитозоле, в числе таких стимулов – ПГ. Увеличение внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  приводит к спастическим сокращениям мышц, получившим в англоязычной литературе название «скрамп» (крампи). Маточные крампи вызывают нарушение кровотока и ишемию, в результате которой накапливаются продукты анаэробного метаболизма, стимулирующие ноцицепторы и, одновременно, выработку ПГ. Альгогенные субстанции и трансмиттеры боли, раздражая нервные окончания, формируют устойчивый афферентный болевой импульс.

Высокий уровень ПГ считается главной причиной крампи при идиопатической дисменорее [8]. В ее патогенезе участвуют также гормональные события, в т. ч. дисбаланс продукции вазопрессина и окситоцина в ЦНС и циклические колебания гормонов в пределах менструального цикла. Эстрadiол экспрессирует ЦОГ-2, повышая синтез ПГ, который сохраняется на высоком уровне вплоть до сере-

дини второй фазы. После имплантации плодного яйца прогрессивно повышающиеся уровни прогестерона подавляют продукцию ПГ. Если беременность не наступает, рост синтеза ПГ инициируется резким снижением уровней половых стероидов и совпадает с началом отторжения эндометрия. Избыточный синтез ПГ связан с маточными сокращениями, а сенсибилизированные эстрadiолом рецепторы воспринимают эти изменения как болевой сигнал.

Распространенность дисменореи, оцененная по опросам, широко варьирует в популяции между 16 и 91% [9]. Высокий разброс не случаен, поскольку разделить физиологическое ощущение дискомфорта и патологическую менструальную боль не всегда легко. Эмоционально негативная окраска менструального кровотечения нередко становится причиной агравации сопровождающего ее дискомфорта, поэтому женщина, особенно в юные годы, склонна называть болью то, что на самом деле ею не является. Отсюда исходит непомерно высокая оценка распространенности дисменореи.

Патологической следует считать боль, которая продолжается дольше суток либо нарушает качество жизни настолько, что женщина вынуждена ограничивать свою повседневную активность или принимать обезболивающие средства. Исходя из этих характеристик, нашей пациентке правомочно установить диагноз «дисменорея».

Большинство наблюдений дисменореи у молодых женщин представлено идиопатической формой [8], которую надо дифференцировать со вторичной дисменореей при гинекологических заболеваниях, например, эндометриозе. Хотя первично висцеральная боль при эндометриозе и создает предпосылки для маточных крампи путем повышения синтеза медиаторов воспаления, ее отличие состоит в том, что первичные стимулы действуют через другие болевые рецепторы и в меньшей степени провоцируются спадом гормонов в конце менструального цикла. По этой причине вторичная дисменорея часто выходит за временные рамки, определенные для нормального отторжения эндометрия, предваряя начало менструального кровотечения и продолжаясь более 72 ч. Такая «тяжелая» дисменорея с высокой долей вероятности имеет вторичное происхождение и требует более тщательного обследования и наблюдения. Возможна также разница в качественной характеристике симптома: первичная дисменорея описывается как четко локализованные схваткообразные боли в проекции матки; вторичная дисменорея имеет более разнообразную и «размытую» по области таза картину субъективной оценки.

Качественные характеристики боли связаны с разными способами проведения соматического и висцерального болевых сигналов. Соматическая боль хорошо локализуется, а висцеральная боль, не имеющая прямой проекции в коре головного мозга, воспринимается без очерченного местоположения. Ситуацию может менять висцеросоматический рефлекс, приводящий к формированию фокуса раздражения в мышцах нижних отделов живота и тазового дна, устойчивому мышечному спазму, таким образом включая соматическую боль в общую картину болевого синдрома и формируя картину тяжелой дисменореи, свойственной хроническим воспалительным заболеваниям, таким как эндометриоз и ВЗОМТ.

В случае с нашей пациенткой в пользу идиопатической дисменореи свидетельствуют начало боли в первый день менструации и ее прекращение в пределах суток. Связь дисменореи с ВЗОМТ маловероятна ввиду отсутствия данных об инфекционном поражении. Эндометриоз с абсолютной уверенностью исключить нельзя, но имеющихся клинических признаков недостаточно для обоснования предположительного диагноза с целью выполнения лапароскопии или проведения эмпирической гормональной терапии.

Идиопатическая дисменорея, безусловно, имеет шанс перерости в тяжелую дисменорею и заложить основу развития эндометриоза. При генетической предрасположенности, обуславливающей «агрессивное» поведение эндометриальных клеток, и «вялом» ответе системного иммунитета, на фоне избыточного воспаления [10] и активного неоангиогенеза [11] у 10–20% женщин заброс менструальной крови в брюшную полость или иное проникновение эндометриальных клеток в чужую среду завершается эндометриозом. Вместе с тем даже несильная, но повторяющаяся боль несет в себе угрозу истощения ресурсов ЦНС и развития устойчивого патологического состояния – хронического болевого синдрома [12].

ХТБ определяется как боль в нижних отделах живота и спины, продолжающаяся не менее 2 нед. каждого месяца в течение 6 мес. и более [1]. ХТБ формируется в течение относительно длительного периода времени в результате периферической и центральной сенситизации нервной системы [1, 13]. Нейровоспаление, приводящее к аномальному или избыточному функционированию нервных окончаний и повреждению периферической нервной ткани, влечет за

● **Таблица 2.** Вероятные гинекологические причины тазовой боли

● **Table 2. Probable gynecological causes of pelvic pain**

Эндометриоз
Злокачественные новообразования половых органов
Синдром послеоперационной культи (остатка) яичника
Синдром оставленных после гистеэктомии яичников
Синдром тазовой конгесции (полнокровие тазовых органов)
Воспалительные заболевания органов малого таза
Туберкулезный сальпингит
Спаечный процесс в малом тазу
Кистозная доброкачественная мезотелиома
Лейомиома
Послеоперационные жидкостные образования брюшной полости воспалительного и невоспалительного генеза
Аденомиоз
Идиопатическая дисменорея
Овуляторные боли
Незэндометриодные кисты придатков матки
Атрезия цервикального канала
Внематочная беременность
Хронический эндометрит
Полипы эндометрия и эндоцервикса
Эндосальпингоз (дистопия эпителия маточных труб)
Внутриматочная спираль
Пролапс гениталий

собой развитие аллодинии, при которой неболевые сигналы ощущаются как боль, например, нормальные маточные сокращения – как резко болезненные, и гиперальгезии, при которой в качестве боли воспринимаются подпороговые болевые сигналы.

Центральная сенситизация отражает изменения в ЦНС, модулирующие боль. Благодаря центральной сенситизации болевая зона выходит за пределы первичного очага повреждения, одновременно нарушение активности антиноцицептивной системы приводит к сохранению статуса хронической боли и служит механизмом формирования поведенческих, эмоциональных расстройств, тревоги и депрессии. Депрессия и боль поддерживают друг друга: стресс, негативные эмоции делают человека более восприимчивым к боли [14], а боль становится дополнительным стрессором [15]. Интересно, что высокий уровень стресса отмечен как фактор риска дисменореи [9], и это напрямую относится к нашей пациентке, у которой усиление болевого симптома совпало по времени с высокими психологическими нагрузками, обусловленными подготовкой к экзаменам в средней школе и поступлению в университет.

Нарушение качества жизни, вероятность развития синдрома ХТБ, риск эндометриоза обосновывают необходимость адекватной терапии дисменореи. Существует три вида купирования боли: блокада восприятия и распространения болевого импульса ноцицепторами (периферическая десенситизация); изменение восприятия ноцицептивного сигнала мозгом (центральная десенситизация); повышение активности антиноцицептивной системы. Периферическая десенситизация достигается с помощью НПВП, пригодных для купирования болевых ощущений любой степени выраженности – от легкой тазовой боли (монотерапия НПВП) до тяжелого болевого синдрома (в составе комплексной терапии) [16].

НПВП включают несколько химически неоднородных классов препаратов, различных по своему фармакологическому профилю. Большинство НПВП ингибируют оба изофермента, но в основе противовоспалительной и анальгети-

ческой активности лежит блокада ЦОГ-2, а угнетение ЦОГ-1 может привести к развитию побочных реакций, по крайней мере со стороны ЖКТ [17]. Это определяет преимущества селективных ингибиторов ЦОГ-2, одним из представителей которых является нимесулид, назначенный в форме гранул для приготовления суспензии (Нимесил<sup>®</sup>) нашей пациентке.

Применение НПВП в терапии дисменореи достоверно эффективнее по сравнению с плацебо в купировании боли (отношение шансов (ОШ) 4,50, 95% доверительный интервал (ДИ) 3,85–5,27), снижении уровня ее негативного влияния на повседневную активность (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,21–0,50) и сокращении частоты отсутствия на работе или в учебном заведении (ОШ 0,18; 95% ДИ 0,10–0,32), без существенной разницы между отдельными представителями группы НПВП [8, 18, 19]. Авторы более позднего систематизированного обзора, посвященного изучению эффективности различных методов терапии менструальной боли [20], тоже сделали заключение в пользу применения НПВП при умеренной и тяжелой тазовой боли у женщин с первичной дисменореей. Следует упомянуть, что в обзоре также положительно были оценены эффекты комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Однако наша пациентка в настоящее время не живет половой жизнью и не нуждается в предохранении от беременности, поэтому назначение КОК в данной ситуации необоснованно.

Применение НПВП приносит облегчение при любых болевых и даже неболевых симптомах, в генезе которых участвует воспаление [21]. Вторичная дисменорея при ВЗОМТ и эндометриозе не является исключением [22]. Поэтому тазовая боль любого происхождения расценивается как показание к назначению НПВП. При первичной дисменорее НПВП могут назначаться как монотерапия и являются средством первого выбора у молодых женщин, не нуждающихся в контрацепции. При инфекционном воспалении НПВП назначаются для скорейшего купирования болевого симптома в составе комплексной терапии.

Поступила/Received 03.03.2019



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gunter J. Neurobiology of chronic pelvic pain. In: Chronic Pelvic Pain, ed. P.Vercellini; Blackwell Publishing, London, UK, 2011:1–6.
- Воробьева О.В. Хронические тазовые боли: фокус на миофасциальный болевой синдром мышц тазового дна. *Consilium medicum*. 2012;6(14):14–18. [Vorobeva O.V. Chronic pelvic pain: focus on myofascial pain syndrome in the pelvic floor muscles. *Consilium medicum*. 2012;6(14):14–18.] (In Russ).
- Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов. М.: Деловой экспресс, 2012. 112 с. [Management of patients with sexually transmitted infections and urogenital infections. Clinical guidelines of the Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. M.: Business Express, 2012. 112 p.] (In Russ).
- Ross J., Guaschino S., Cusini M., Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2018;29(2):108–114.
- Roongsittichai A., Sriwanatasagul S., Koonjaenak S., Tummaruk P. Expression of cyclooxygenase-2 in the endometrium of gilts with different stages of endometritis. *J Vet Med Sci*. 2011;73(11):1425–1431.
- Lee C.H., Roh J.W., Choi J.S. et al. Cyclooxygenase-2 is an independent predictor of poor prognosis in uterine leiomyosarcomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(4):668–672.
- Dhasmana D., Hathorn E., McGrath R., Tariq A., Ross J. The effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory agents in the treatment of pelvic inflammatory disease: a systematic review. *Syst Rev*. 2014;3:79.
- Marjoribanks J., Proctor M.L., Farquhar C., Derk S.R.S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD001751.
- Ju H., Jones M., Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev*. 2014;36:104–113.
- Lousje J.C., Langendonck A.V., Defrere S., et al. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease. *Front Biosci*. 2012;4(1):23–40.
- Laschke M.W., Giebel C., Menger M.D. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):628–636.
- Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update*. 2015;6:762–778.
- Chaban V. Estrogen and visceral nociception at the level of primary sensory neurons. *Pain Res Treat*. 2012;2012:906780.
- Wiech K., Tracey I. Influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage*. 2009;47:987–994.
- Craig K.D., Versloot J., Goubert P. et al. Perceiving pain in others: automatic and controlled mechanisms. *Pain*. 2010;11(2):101–108.
- Allen C., Hopewell S., Prentice A., Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2:CD004753.
- Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009:9. [Karateev A.E., Yakhno N.N., Lazebnik L.B. et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. M.: IMA-PRESS, 2009: 9.p.] (In Russ).
- Кулагина Н.В. Спазмолитическая терапия в лечении первичной дисменореи. *Гинекология*. 2011;3(13):28–31. [Kulagina N.V. Antispasmodic therapy in the treatment of primary dysmenorrhea. *Ginekologiya*. 2011;3(13): 28–31.] (In Russ).
- Daniels S., Robbins J., West C.R. et al. Celecoxib in the treatment of primary dysmenorrhea: results from two randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, crossover studies. *Clin Ther*. 2009;31:1192–1208.
- Latthe PM., Champaneria R. Dysmenorrhoea. *BMJ Clin Evid*. 2014;2014:0813.
- Livshits A., Seidman D.S. Role of Non-steroidal anti-inflammatory drugs in gynecology. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(7):2082–2089.
- Falcone T., Lebovic D.I. Clinical management of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2011;118(3):691–705.



- Гранулированная форма – более быстрый результат<sup>1,2</sup>
- Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие<sup>2,3</sup>
- Ингибитирует энзимы, разрушающие хрящевую ткань<sup>4,5</sup>
- Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ<sup>6</sup>

Реклама.

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca, C. Clin Ther 1986; 118(3):177–82.

2. K.D. Rainsford, Inflammopharmacology 14 (2006): 120-137

3. Bianchi M., Broggini M., Drugs 2003; 63 Suppl. 1:37-46

4. Barracchini, A. et al., J. Pharm. Pharmacol., 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)

5. Pelletier JP et al., Drugs. 1993; 46 Suppl 1:34-9 (in vitro)

6. Castellague J., Pharmacopidemiology and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385

\* гранулы для приготовления супензии для приема внутрь

\*\* по сравнению с таблетированной формой

**Сокращенная информация по применению препарата Нимесил®. Показания к применению:** острые боли (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая уши, 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 встречаются 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 том числе, нимесулида; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околососовых пазух с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и 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 сахаразы-изомалтазы; и синдром малабсорбции 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 Helicobacter pylori в анамнезе; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; тяжелые соматические заболевания. Одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикоиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. **Способ применения и дозы:** Нимесил® принимают внутрь по 1 пакетику (100 мг нимесулида) два раза в день. Препарат рекомендуется принимать после еды. Максимальная продолжительность курса лечения – 15 дней. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Нимесил® П N011439/01-070515

# ВПЧ и ассоциированные с ним заболевания шейки матки у женщин, применяющих гормональные методы контрацепции: лечебно-диагностическая тактика при аномальных результатах цитологии

**Н.М. НАЗАРОВА, К.И. ГУСАКОВ, Е.Г. СЫЧЕВА**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

## Информация об авторах:

**Назарова Ниса Мирзоевна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 438-69-34; e-mail: grab2@yandex.ru

**Гусаков Кирилл Ильич** – аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 438-14-03; e-mail: cgr.mastress@gmail.com

**Сычева Елена Геннадьевна** – врач Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 438-69-34; e-mail: el.bona@mail.ru

## РЕЗЮМЕ

Если у пользователей гормональных методов контрацепции, в том числе контрацептивного влагалищного кольца, диагностированы аномальные результаты цитологии, следует придерживаться диагностических мероприятий, направленных на выявление и лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Влагалищное кольцо НоваРинг является эффективным, надежным и безопасным средством гормональной контрацепции, в том числе для женщин, ранее перенесших хирургическое лечение по поводу HSIL.

**Ключевые слова:** влагалищное кольцо, НоваРинг, ASCUS, LSIL, цитология, ВПЧ-тест

**Для цитирования:** Назарова Н.М., Гусаков К.И., Сычева Е.Г. ВПЧ и ассоциированные с ним заболевания шейки матки у женщин, применяющих гормональные методы контрацепции: лечебно-диагностическая тактика при аномальных результатах цитологии. Медицинский совет. 2019; 7: 34-38. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-34-38>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# HPV and HPV-associated cervical diseases in women, who use hormonal methods of contraception: diagnostic and treatment management of abnormal cytology test results

**Niso M. NAZAROVA, Kirill I. GUSAKOV, Elena G. SYCHEVA**

Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, 4 Oparina str.

## Author credentials:

**Nazarova Niso Mirzoewna**, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(495) 438-69-34; e-mail: grab2@yandex.ru

**Gusakov Kirill Ilyich**, a postgraduate student, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(495) 438-14-03; e-mail: cgr.mastress@gmail.com

**Sycheva Elena Gennadievna**, a physician, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(495) 438-69-34; e-mail: el.bona@mail.ru

## ABSTRACT

If abnormal cytology test results are identified in the users of hormonal methods of contraception, including a vaginal ring, they should adhere to diagnostic algorithms aimed at identifying and treating HPV-associated cervical diseases. NovaRing vaginal ring is an effective, reliable and safe method of hormonal contraception, including for women who have previously undergone surgical treatment of HSIL.

**Keywords:** vaginal ring, NovaRing, ASCUS, LSIL, cytology, HPV test

**For citing:** Nazarova N.M., Gusakov K.I., Sycheva E.G. HPV and HPV-associated cervical diseases in women, who use hormonal methods of contraception: diagnostic and treatment management of abnormal cytology test results. *Meditinsky Sovet.* 2019; 7: 34–38. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-34-38>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**В** настоящее время наиболее эффективным методом предупреждения нежелательной беременности является гормональная контрацепция (ГК), основанная на использовании синтетических аналогов женских половых гормонов.

Среди женщин репродуктивного возраста комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются наиболее востребованными препаратами. Несмотря на появление целого ряда новых низкодозированных и микродозированных КОК с новыми высокоселективными прогестагенами, что позволило значительно снизить риск побочных реакций и осложнений, существует ряд недостатков, присущих всем КОК: необходимость ежедневного приема, что требует высокой мотивации поведения, колебание уровня гормонов на протяжении суток, метаболизм в желудочно-кишечном тракте, эффект первичного прохождения через печень и др.

Анатомо-физиологические особенности влагалища женщины обеспечивают благоприятные условия для введения различных лекарственных препаратов. Обильное кровоснабжение, иннервация и большая площадь эпителиальной поверхности влагалища делают данный путь весьма перспективным и для препаратов гормональной контрацепции.

К преимуществам влагалищного пути введения стероидных гормонов относятся: возможность использования устройств, высвобождающих стероиды на протяжении длительного периода времени с прогнозируемой скоростью; обеспечение стабильной концентрации гормонов в крови на протяжении всего периода контрацепции; отсутствие эффекта первичного прохождения через печень и всасывания компонентов препарата в ЖКТ; минимальное системное влияние и удобство применения препарата.

Несмотря на то что контрацептивное влагалищное кольцо обладает высокой контрацептивной эффективностью и приемлемостью, необходимо рассмотреть вопрос о наличии возможных «локальных» нежелательных явлений, связанных с месторасположением влагалищного кольца.

Следует отметить, что противопоказания для применения контрацептивного влагалищного кольца аналогичны КОК. Специфическими состояниями, которые затрудняют использование кольца, являются выпадение шейки матки, грыжа мочевого пузыря, грыжа прямой кишки, тяжелые хронические запоры. Аномальные результаты цитологиче-

ского мазка являются также противопоказанием для введения кольца и требуют более детального обследования состояния шейки матки (ВПЧ-тест, кольпоскопия, биопсия).

Многочисленные исследования свидетельствуют о значительной распространенности ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ ВР) среди женщин моложе 30 лет [1]. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии низкой, умеренной и тяжелой степеней (CINI/II/III) предшествуют раку шейки матки (РШМ). РШМ является одной из наиболее часто встречаемых болезней в мире. По данным ВОЗ, распространенность злокачественных новообразований репродуктивных органов у россиянок в возрасте от 15 до 44 лет РШМ занимает второе место [2]. Ежегодно в России регистрируется 15342 случая РШМ, из них 7371 заканчивается смертельным исходом. В настоящее время выделен и описан 201 тип ВПЧ. По данным метаанализа, определенные типы ВПЧ, относящиеся к α-филогенетической группе, являются причиной возникновения канцерогенеза. Данную группу подразделяют на две подгруппы: ВПЧ низкоонкогенные, вызывают доброкачественные изменения (остроконечные кондиломы) и ВПЧ высокоонкогенные, которые являются главным этиологическим фактором развития предрака и рака шейки матки. В соответствии с Международными эпидемиологическими исследованиями выделяют 18 высокоонкогенных типов ВПЧ, а именно: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 и 82, связанных с развитием рака шейки матки. Низкоонкогенными типами являются ВПЧ 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 и 81 [3, 4].

В 2012 г. Международное агентство по изучению рака (IARC) выделило следующие категории ВПЧ: высокого канцерогенного риска – группа 1, вероятно канцерогенного риска – группа 2A, возможно канцерогенного риска – 2B (табл. 1).

● **Таблица 1.** Риски канцерогенеза в зависимости от типовой принадлежности ВПЧ согласно классификации IARC, 2012 г.

● **Table 1.** Risks of carcinogenesis depending on the HPV type according to the IARC list, 2012

Группа канцерогенного риска	Типы ВПЧ
1	ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
2A	ВПЧ 68
2B	ВПЧ 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97

По данным международных исследований, РШМ был диагностирован в 96% случаев при наличии хотя бы одного из 13 типов ВПЧ (группы 1 и 2А) [5, 6].

Как известно, структура диагностических мероприятий, направленных на выявление ВПЧ-ассоциированных заболеваний, включает в себя цитологическое исследование мазков с шейки матки, ВПЧ-тестирование, расширенную кольпоскопию, биопсию (по показаниям) и гистологическое исследование биопсийного материала. Первоочередным из вышеперечисленных методов, согласно нормативной документации Российской Федерации, в настоящее время является цитологическое исследование (Письмо Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2017 г. № 15-4/10/2-7676 О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака»).

В настоящее время продолжают оставаться актуальными вопросы периодичности наблюдения пациенток с выявленными ВПЧ высоконкогенными типами при нормальных результатах цитологического мазка (NILM), а также тактика ведения женщин с аномальными результатами цитологического мазка (ASCUS, LSIL, HSIL), у женщин применяющих гормональные контрацептивы, в том числе контрацептивное влагалищное кольцо.

Многочисленные исследования свидетельствуют о значительной распространенности ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ ВР) среди женщин 30 лет [7–9].

**Тактика ведения ВПЧ-позитивных женщин с цитологическим заключением NILM** (отсутствие интраэпителиального поражения или злокачественности), использующих влагалищное кольцо, предусматривает повторное обследование с помощью двойного теста (цитология и ВПЧ-тест) через 12 месяцев. Если повторный двойной тест отрицательный, пациентке возвращается на рутинный скрининг, если положительный – рекомендовано выполнить кольпоскопию [7].

Когортные исследования показали, что в большинстве случаев транзиторная инфекция элиминируется самостоятельно в течение 12 месяцев, что позволяет проводить пациентке рутинный скрининг. Если по цитологии обнаруживается ASCUS или ВПЧ остается положительным, пациентке рекомендуется проведение расширенной кольпоскопии.

**Тактика ведения пациенток с цитологическим заключением ASCUS** (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения) является самым распространенным результатом среди аномальной цитологии, но обладает самым низким риском развития CIN III. По результатам ВПЧ-генотипирования у 1/3 таких пациентов с ASCUS ВПЧ ВР не выявлен [8, 9]. Проведен анализ частоты встречаемости цитологического заключения ASCUS среди женщин различных возрастных групп. Выявлено, что цитологическое заключение ASCUS достоверно выше в группе ВПЧ-позитивных женщин младше 30 лет. У женщин с отрицательным ВПЧ-тестом такой закономерности не выявлено [10]. Однако проведена взаимосвязь между частотой цитологического заключения ASCUS и наличием

воспалительного процесса или изменением гормонального статуса пациенток. Реактивные и дистрофические процессы вызывают трудности в оценке и интерпретации цитологического заключения. По данным Katki H. A. и соавт., у ВПЧ-негативных пациенток в возрасте от 30 лет и старше с цитологическим заключением ASCUS риск прогрессирования заболевания в течение 5 лет до CINIII составил 0,43%, РШМ – 0,05%. Данные значения достоверно выше по сравнению с группой женщин с отрицательным результатом комбинированного исследования (0,08% и 0,011% соответственно) [11]. Результаты метаанализа (ASC-US-LSIL Triage Study (ALTS) Group, 2003) показали, что у ВПЧ-позитивных женщин с цитологическим заключением ASCUS часто встречающимися типами ВПЧ были 16 (22,9%), 52 (10,1%), 31 (9,4%), 51(8,8%), 18(8,4%), 58 (7,8%). Таким образом, пациенткам с цитологическим заключением ASCUS рекомендуется обследование на генитальные инфекции, проведение санации выявленных инфекций, ВПЧ-тестирование и контроль цитологии через 6–12 месяцев в зависимости от возраста и результатов ВПЧ-теста. Если по цитологии обнаруживается ASCUS и ВПЧ-тест положительный, пациентке рекомендуется проведение расширенной кольпоскопии.

**Тактика ведения пациенток с цитологическим заключением LSIL** (поражение многослойного плоского эпителия легкой степени). Диагностируется при цитологическом исследовании соскобов шейки матки и указывает на цервикальную интраэпителиальную неоплазию 1-й степени тяжести (CIN I). При цитологической диагностике LSIL пораженные вирусом клетки эпителия не всегда попадают в мазок, что снижает эффективность диагностики. Так, по данным метаанализа, у женщин с цитологическим заключением LSIL морфологически верифицирован HSIL (CINII 17%, CINIII 12%) [11]. Риск возникновения CINIII у пациенток с ВПЧ 16/18 типов значительно выше при цитологическом заключении LSIL (19%) по сравнению с пациентками с другими высоконкогенными типами ВПЧ (5%) [12].

В связи с тем что в 12–16% случаев существует риск прогрессирования, рекомендуется проведение кольпоскопии с последующей биопсией. Известно, что LSIL (CIN I) может спонтанно регрессировать в течение 2 лет, в связи с чем основная тактика ведения пациенток с LSIL является выжидательной с обязательным динамическим наблюдением. Показаниями для активного лечения LSIL являются: большая зона поражения на шейке матки, длительная персистенция ВПЧ-инфекции, женщины 35 лет и старше, пациентки, не имеющие возможности проходить регулярные контрольные осмотры, неудовлетворительная кольпоскопия (эксцизионный метод).

Если наблюдается прогрессирование LSIL в более тяжелую степень, лечение должно проводиться обязательное. Лечение включает в себя удаление пораженной ткани путем электрической петлевой эксцизии, криохирургии, ножевой конизации или лазерной абляции.

По данным Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors (2012), женщинам с цитологиче-

ским заключением LSIL и при наличии ВПЧ рекомендовано проведение кольпоскопии, биопсии (по показаниям). В случае динамического наблюдения, если при комбинированном teste (ко-тест) (цитология и ВПЧ-тест), выявляется отрицательный ВПЧ, желательно проведение контрольного ко-теста и кольпоскопии через 12 месяцев. Если по результатам ко-теста ВПЧ отрицательный и цитологическая картина NILM, то тест рекомендуется повторить через три года. Женщинам с LSIL должно производиться цитологическое исследование шейки матки 1 раз в 12 месяцев. Женщины, у которых 2 негативных результата подряд по цитологии, должны подвергаться рутинному скринингу рака шейки матки.

**Тактика ведения пациенток с цитологическим заключением HSIL.** Женщины старше 30 лет, ВПЧ-положительные с HSIL составляют группу повышенного риска по развитию рака шейки матки, поэтому в этой группе оправданное проведение немедленной эксцизионной биопсии. Конусовидная биопсия ШМ у женщин данной группы проводится в случае неудовлетворительной кольпоскопии [13]. В России алгоритм ведения женщин с дисплазиями шейки матки тяжелой степени (HSIL) определен Приказом Министерства РФ от 07.11.2012 г. № 599н. В соответствии с ним, при выявлении HSIL по цитологии, пациенткам проводится ВПЧ-генотипирование и расширенная кольпоскопия с последующим выполнением прицельной биопсии шейки матки и кюретажем цервикального канала (по показаниям).

Интегрированные данные о выборе лечебно-диагностического подхода на основании данных цитологического исследования представлены в таблице 2.

● **Таблица 2.** Тактика на основании цитологического заключения  
● **Table 2.** Management based on cytological test results

Цитологическое заключение	Тактика
NILM	Скрининг в соответствии с возрастом
ASCUS	Скрининг в соответствии с возрастом. Для ВПЧ-позитивных – кольпоскопия
ASC-H	ВПЧ-тестирование, проведение кольпоскопии с биопсией
LSIL	Повторное цитологическое исследование через 6 месяцев. Для ВПЧ-позитивных – кольпоскопия, биопсия (по показаниям)
HSIL	ВПЧ-тестирование, проведение кольпоскопии с биопсией. Консультация онколога (по показаниям)
Атипия цервикальных клеток (AGS/AGS favor neoplastic)	Кольпоскопия с конусовидной радиоволновой эксцизией или гистероскопия с раздельным диагностическим высабливанием цервикального канала и полости матки. Консультация онколога (по показаниям)

Женщины с HSIL (CIN II-III), подтвержденной биопсией, имеют повышенный риск развития инвазивного рака и должны быть прооперированы.

Для лечения CIN II/III используют эксцизионные (иссечение) и аблтивные методы лечения. Целью вмешательства является полное удаление атипичного эпителия шейки матки.

Эксцизионный метод является наиболее эффективным ввиду того, что позволяет взять фрагмент измененной ткани для гистологического исследования. Петлевая эксцизия шейки матки (LLETZ, large loop excision of the transformation zone и LEEP, loop electrosurgical excision procedure) является одним из основных методов лечения CIN II/III [14]. Показаниями для петлевой эксцизии шейки матки при CIN II/III также являются: неудовлетворительная кольпоскопическая картина при неоднократно выявленной цитологической патологии, поражения шейки матки, распространяющиеся в цервикальный канал, несоответствие цитологического, кольпоскопического и гистологического исследований, подозрение на микринвазивный рак, а также рецидив HSIL после ранее проведенного лечения. Следует отметить, что размер и способ эксцизии планируют только на основании кольпоскопического осмотра, проводимого опытным специалистом. При проведении эксцизии или конизации шейки матки необходимо удалить очаг поражения полностью единственным блоком с зоной трансформации на глубину не менее 7 мм. Если поражение распространяется на цервикальный канал, после эксцизии проводят его высабливание. Необходимо сохранить целостность пораженной ткани экзо-цервикального и эндоцервикального образцов (эксцизия фрагментами осложняет гистологическое исследование). Гистологическое заключение должно содержать информацию о размере образца и состоянии резецированных краев о наличии интраэпителиального или инвазивного поражения.

Алгоритм наблюдения после хирургического лечения HSIL (CIN II/III) включает цитологическое исследование каждые шесть месяцев в течение первых двух лет и каждый год в течение последующих пяти лет. В Европейском руководстве по обеспечению качества цервикального скрининга рекомендуется одновременное применение цитологического исследования и ВПЧ-тестирования. При отрицательном ВПЧ-тесте через шесть месяцев после лечения CIN II/III или трех последовательных негативных цитологических результатов, полученных с шестимесячным интервалом, пациентку переводят на ежегодное цитологическое исследование. При наличии положительного ВПЧ-теста или аномальных результатов цитологии рекомендована расширенная кольпоскопия. Если кольпоскопия оказалась удовлетворительной и патологии не выявлено, рекомендовано ежегодное цитологическое исследование. Для лечения рецидива CIN II/III предпочтительным методом является эксцизия. Женщинам, имеющим в анамнезе лечение CIN и не планирующим беременность, использование влагалищного кольца не противопоказано.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что контрацептивное влагалищное кольцо Нова-Ринг не оказывает отрицательного влияния на микробиоценоз влагалища и эпителий шейки матки. Однако, если у пользователей контрацептивного кольца диагностированы аномальные результаты цитологии, следует придерживаться диагностических мероприятий, направленных на выявление и лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. НоваРинг является эффективным, надежным и безопасным средством гормональной контрацепции, в том числе для женщин, ранее перенесших хирургическое лечение по поводу CIN.

Поступила/Received 04.02.2019



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Tang Y, Zheng L, Yang S. et al. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Southwest China: a cross-sectional five years study in non-vaccinated women. *Virology Journal*. 2017;14:84.
- WHO/ICO Information Centre on HPV and Cancer. Russian Federation: Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2016 (2016.12.15) [<http://www.hpvcentre.net>].
- Wheeler C.M., Hunt W.C., Joste N.E. et al. Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:475–87.
- De Sanjose S. et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective crosssectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11:1048–56.
- Arbyn M., Tommasino M., Depuydt C., Dillner J. Are 10 human papillomavirus types causing cervical cancer? *J Pathol*. 2014;234(4):431–5.
- Halec G., Alemany L., Lloveras B. et al. Pathogenic role of the eight probably/possibly carcinogenic HPV types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 and 82 in cervical cancer. *J Pathol*. 2014;234(4):441–51.
- <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-key-statistics>.
- <http://www.cancer.org/cancer/analcancer/detailedguide/anal-cancer-what-is-key-statistics>.
- Cancer Statistics. Surveillance Epidemiology and End Results, National Cancer Institute. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036845.pdf>. Retrieved October 22, 2013.
- Saslow D., Solomon D., Lawson H.W. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(4):516–42.
- Katki H.A., Schiffman M., Castle P.E. et al. Five-year risk of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17:36–42.
- Gagea J.C., Huntb W. C., Schiffman M. et al. Risk Stratification using Human Papillomavirus Testing among Women with Equivalently Abnormal Cytology: Results from a State-wide Surveillance Program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):36–42.
- Arbyn M., Xu L., Verdoort F. et al. Genotyping for Human Papillomavirus Types 16 and 18 in Women With Minor Cervical Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;166(2):118–127.
- Saslow D., Solomon D., Lawson H.W. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:147–72.

# Обзор терапевтических возможностей комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест

О.И. ЛИСИЦЫНА, Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

## Информация об авторах:

**Лисицына Ольга Игоревна** –ординатор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации;  
тел.: +7 (916) 719-54-06;  
e-mail: o\_yazykova@inbox.ru

**Хилькевич Елена Григорьевна** – д.м.н., врач акушер-гинеколог хирургического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный

медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 438-77-83;  
e-mail: e\_khilkevich@oparina4.ru

## РЕЗЮМЕ

Учитывая, что частота абортов в России на сегодня остается достаточно высокой, на первый план выходит стратегия регулирования fertильности путем оказания консультативной помощи по поводу контрацепции женщинам различного возраста. Доказано, что комбинированные оральные контрацептивы являются наиболее эффективным методом предотвращения наступления нежелательной беременности. Инновационный комбинированный оральный контрацептив, содержащий эстрадиола валерат (ЭВ) и диеногест (ДНГ), в динамическом режиме обеспечивает эффективное торможение овуляции и достаточный контроль цикла. ДНГ/ЭВ имеет высокую эффективность, приемлемость и переносимость и может успешно применяться у сексуально активных женщин, нуждающихся в контрацепции, вне зависимости от их возраста. Как и любой современный контрацептив, указанный препарат обладает целым арсеналом выраженных терапевтических возможностей, которые могут быть использованы в реальной клинической практике. Кроме того, комбинация ЭВ и ДНГ является высокоэффективным средством в терапии меноррагий. Процент пациенток, у которых лечение было успешным и привело к снижению менструальной кровопотери, оказался высоким. Эффективность препарата подтверждается уже при кровотечении отмены в конце первого лечебного цикла и продолжает нарастать при дальнейшем приеме.

**Ключевые слова:** эстрадиола валерат, диеногест, гормональная контрацепция, меноррагия

**Для цитирования:** Лисицына О.И., Хилькевич Е.Г. Обзор терапевтических возможностей комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест. Медицинский совет. 2019; 7: 39-44. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-39-44>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Overview of the therapeutic possibilities of combined oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest

Olga I. LISITSYNA, Elena G. KHLIKEVICH

National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia: Moscow 117997, Ac. Oparina str. 4, Russia

## About the authors:

**Lisitsyna Olga Igorevna** – intern of General Surgery, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Healthcare of Russia;

tel.: +7 (916) 719-54-06;  
e-mail: o\_yazykova@inbox.ru

**Khilkevich Elena Grigorevna** – leading researcher of General Surgery, National Medical Research Center of Obstetrics,

Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Healthcare of Russia;  
tel.: +7 (495) 438-77-83;  
e-mail: e\_khilkevich@oparina4.ru

**ABSTRACT**

Taking into account that the frequency of abortions in Russia today remains quite high, the strategy of fertility regulation through the provision of contraceptive advice to women of various ages comes to the fore. It has been proven that combined oral contraceptives are the most effective method of preventing unwanted pregnancies. An innovative combination of oral contraceptives containing estradiol valerate (EV) and dienogest (DNG) dynamically provides effective inhibition of ovulation and sufficient cycle control. DNG/EV has high efficacy, acceptability and tolerability and can be successfully used in sexually active women in need of contraception, regardless of their age. Like any modern contraceptive, this drug possesses a whole arsenal of pronounced therapeutic possibilities, which can be used in real clinical practice. In addition, the combination of EV and DNG is highly effective in the therapy of menorrhagia. The percentage of patients who had successful treatment and resulted in a decrease in menstrual blood loss was high. The effectiveness of the drug is confirmed by the bleeding of withdrawal at the end of the first treatment cycle and continues to increase gradually with further administration.

**Keywords:** estradiol valerate, dienogest, hormonal contraception, menorrhagia

**For citing:** Lisitsyna O.I., Khilkevich E.G. Overview of the therapeutic possibilities of combined oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Meditinsky Sovet*. 2019; 7: 39-44. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-39-44>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**ВВЕДЕНИЕ**

Планирование семьи – важная медико-социальная проблема, актуальность которой сегодня не снижается. В России этот вопрос стоит особенно остро, поскольку частота абортов остается достаточно высокой. На территории РФ в год совершается свыше 1 млн абортов. ВОЗ признала аборт серьезной проблемой здравоохранения многих стран. Учитывая, что ни один аборт не проходит бесследно для здоровья женщины и является главным повреждающим фактором репродуктивной системы, врачу акушеру-гинекологу необходимо предотвращать каждый случай такой беременности. Тогда наиболее важную профилактическую роль играет стратегия регулирования fertильности – консультативная персонифицированная помощь по поводу контрацепции женщинам различного возраста.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются наиболее эффективным методом предотвращения наступления нежелательной беременности. С момента открытия первого гормонального контрацептива прошло уже более 50 лет. За эти годы были достигнуты значительные успехи в разработке новых противозачаточных технологий: переход от высокодозированных КОК к низкодозированным препаратам, создание контрацептивных средств, включающих идентичные натуральным эстрогены и высокоселективные прогестагены, разработан фазный режим использования контрацептивов. Так, переход от этинилэстрадиола к натуральным эстрогенам в составе КОК позволил избежать ряда нежелательных эффектов, связанных непосредственно с этинильным радикалом, и в частности отрицательное воздействие на липидный профиль, появление желудочно-кишечных и психоэмоциональных расстройств, повысил безопасность и переносимость указанных препаратов [1]. В свою очередь, переход к динамичному режиму дозирования, с преобладанием эстрогенов в начальной фазе цикла и прогестагена в середине и конце цикла, решил проблему контроля менструального цикла и повысил приемлемость использования гормональной контрацепции [2, 3].

Так, в результате ряда тщательных научных исследований был разработан комбинированный оральный контрацептив, в состав которого входит эстроген, идентичный натуральному, – эстрадиола валерат (ЭВ) и гестаген 4-го поколения – ДНГ. Указанный препарат применяют в соответствии с динамическим режимом дозирования, приближенного к колебаниям гормонов в естественном цикле. Каждый 28-дневный цикл включает 3 мг ЭВ в 1-й и 2-й дни использования контрацептива; 2 мг ЭВ и 2 мг ДНГ в 3–7-й дни; 2 мг ЭВ и 3 мг ДНГ в 8–24-й дни и 1 мг только ЭВ в 25-й и 26-й дни. На 27-й и 28-й дни использования контрацептива принимаются неактивные таблетки, содержащие плацебо. 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 [3].

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПРИЕМЛЕМОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ОРАЛЬНОГО КОНТРАЦЕПТИВА, СОДЕРЖАЩЕГО ЭВ И ДНГ

Сегодня выбор метода контрацепции в значительной мере определяется тем, насколько он эффективен в предупреждении нежелательной беременности. Эффективность ДНГ/ЭВ изучена в значительном количестве исследований, проведенных среди женщин разных стран по всему миру. Все исследования проводили с участием здоровых женщин от 18 до 50 лет, нуждающихся в контрацепции. Скорректированный индекс Перля не превышал 0,4. Был сделан вывод, что ДНГ/ЭВ является высокоэффективным контрацептивным препаратом у женщин в возрасте от 18 до 50 лет [4, 5].

В проспективном когортном исследовании INAS-Score, включавшем 50 203 участницы, изучалась контрацептивная эффективность комбинации ЭВ и ДНГ в сравнении с КОК, содержащими левоноргестрел, и другими

КОК. Был сделан вывод, что эффективность контрацепции не имеет значимых отличий во всех трех группах при типичном применении. Кроме того, авторы заключили, что длительный прием оральных контрацептивов полностью безопасен с точки зрения восстановления fertильности после прекращения приема препарата [6].

Безопасность ДНГ/ЭВ подтверждена в значительном количестве исследований. Так, в проспективном когортном исследовании INAS-SCORE, включавшем 50 203 участницы, доказано, что прием КОК, содержащих ЭВ и ДНГ, ассоциирован со схожим или более низким риском развития кардиоваскулярных осложнений в сравнении с КОК, содержащими левоноргестрел, и другими оральными контрацептивами [7]. В других исследованиях также показано, что препарат, содержащий ЭВ и ДНГ, имеет аналогичное или меньшее влияние на гемостаз по сравнению с монофазными КОК, содержащими этинилэстрадиол и левоноргестрел [8, 9]. Авторы отмечают, что прием ЭВ/ДНГ сопровождался значительно меньшим увеличением уровня D-димера (37% против 88% для ЭВ/ДНГ и этинилэстрадиола/левоноргестрела соответственно) и менее выраженным ростом уровня протромбина и фибриногена [9]. Дополнительно показано, что ДНГ/ЭВ практически не оказывает тромбофилического влияния на прокоагулянтное и тромбоцитарное звенья системы гемостаза, снижает уровень ЛПНП и повышает уровень ЛПВП, улучшая их соотношение по сравнению с другими оральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол, тем самым снижает риск возникновения тромбоэмболических и атеросклеротических осложнений [10]. Комбинация ЭВ/ДНГ безопасна и с точки зрения влияния на эндометрий. Исследование с участием 218 женщин, которым была проведена биопсия эндометрия после 20 циклов использования указанного КОК, продемонстрировало отсутствие случаев гиперплазии эндометрия или малигнизации, а более чем в 80% случаев определялся атрофический, неактивный или секреторный эндометрий [11].

Стоит отметить, что сокращение безгормонального интервала до 2 дней при применении ДНГ/ЭВ по сравнению со стандартным 7-дневным перерывом у большинства комбинированных оральных контрацептивов способствует значительному снижению выраженности симптомов, связанных с отменой гормонов в этот период, таких как головная и тазовая боль, отечность и напряжение в молочных железах, что положительно влияет на приверженность пациенток данному методу контрацепции [12, 13].

В ряде случаев значительное влияние на показатели приверженности пациенток методу гормональной контрацепции оказывает появление незапланированного межменструального кровотечения. Так, например, частота прекращения приема пациентками прогестиновых оральных контрацептивов выше, чем для КОК. При этом для КОК указанный показатель имеет обратную зависимость от дозы этинилэстрадиола. Причем частота прекращения приема препарата выше у КОК, содержащих очень низкие дозы ЭЭ, по сравнению с препаратами с более высокой дозой эстрогена [14]. Следует подчеркнуть, что согласно исследованиям только 2,5% женщин отказывается от

приема ДНГ/ЭВ в связи с межменструальными кровянистыми выделениями [5].

Кроме того, авторы международного исследования CONTENT показали не только хорошую приемлемость КОК, содержащего ЭВ/ДНГ, но и высокую удовлетворенность женщин, использующих данный контрацептив, в первый год применения по сравнению с прогестиновыми контрацептивами после перехода с КОК, содержащего этинилэстрадиол [15].

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ЭВ/ДНГ С ЦЕЛЬЮ КОНТРАЦЕПЦИИ

На сегодняшний день в России зарегистрированы два показания к применению ДНГ/ЭВ: пероральная контрацепция и лечение обильных и/или длительных менструальных кровотечений без органической патологии. Следует отметить, что назначение оральных контрацептивов должно производиться строго по показаниям в соответствии с медицинскими критериями приемлемости для использования методов контрацепции.

Итак, кому может быть назначен препарат, содержащий ДНГ/ЭВ, с целью контрацепции?

### 1. Сексуально активным женщинам репродуктивного возраста.

Указанный контрацептив зарекомендовал себя как эффективный и приемлемый препарат с высоким профилем безопасности. Кроме того, стоит отметить его дополнительные свойства. Согласно результатам исследований, прием комбинации ЭВ/ДНГ в течение 3 месяцев способствует значительному снижению рН влагалища ( $p = 0,008$ ) и более активному росту лактофлоры [16, 17]. Также показано, что прием комбинации ЭВ/ДНГ в течение 12 месяцев способствует восстановлению барьерных и вязко-эластических свойств кожи, нормализации ее регенераторного потенциала у пациенток от 35 до 50 лет, что придает видимый эстетический эффект [18]. Учитывая метаболическую нейтральность ЭВ, указанный препарат может быть назначен женщинам любого возраста, нуждающимся в контрацепции. В исследовании, включавшем 102 участницы в возрасте от 25 до 45 лет, показано, что прием комбинации ЭВ/ДНГ в течение 6 месяцев значительно улучшает качество жизни женщины и благотворно влияет на ее сексуальную функцию (снижается необходимость в дополнительном использовании лубрикантов, увеличивается уровень наслаждения) [19]. Кроме того, прием орального контрацептива ЭВ/ДНГ в течение 12 месяцев у пациенток в период перименопаузы способствует сохранению композиции тела и снижению среднего содержания жира в организме в сравнении с группой контроля [20].

### 2. Женщинам с СПКЯ, инсулинерезистентностью и повышенной массой тела.

Известно, что состояние углеводного обмена зависит от уровня половых гормонов, которые оказывают контригульное действие. Тогда особое значение приобретает выбор оптимального метода контрацепции у женщин

с повышенной массой тела и инсулинерезистентностью. Комбинация ЭВ/ДНГ может быть предложена подобным пациенткам. В исследованиях показано, что у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) применение КОК, содержащего ЭВ и ДНГ, в течение трех циклов не воздействует на массу тела и оказывает положительное влияние на углеводный обмен, снижает средние показатели инсулина при проведении теста толерантности к глюкозе [21, 22]. Кроме того, показано, что прием комбинации ЭВ с ДНГ в течение трех циклов у здоровых женщин не сопровождается изменением показателей углеводного обмена в отличие от приема комбинации 30 мг этинилэстрадиола с хлормадионом ацетатом [22].

Также исследователи отмечают положительное влияние терапии ЭВ/ДНГ на выраженность акне и симптомов гиперандрогении у молодых женщин с СПКЯ. Авторы полагают, что наблюдаемые эффекты связаны с: 1) стимуляцией выработки глобулина, связывающего половые гормоны, приводящей к снижению уровня биодоступного тестостерона, 2) конкурентным ингибированием 5α-редуктазы, 3) снижением выработки яичниковых андрогенов и 4) снижением выработки андрогенов надпочечниками. Так, описанные механизмы приводят к снижению продукции кожного сала и роста волос [23].

### **3. Женщинам, прошедшим хирургическое лечение по поводу эндометриоза.**

В мультицентровом рандомизированном исследовании, включавшем 78 участниц, показано, что назначение комбинации ЭВ/ДНГ в течение 9 месяцев после хирургического вмешательства по поводу эндометриоза также эффективно ( $p = 0,417$ ) в улучшении качества жизни и предотвращении рецидива симптомов хронической тазовой боли, как и терапия аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона [24].

Кроме того, в зарубежном пилотном исследовании показано, что назначение ДНГ/ЭВ в течение 24 недель приводит к выраженному снижению симптомов тазовой боли (в период менструации и межменструальный промежуток) и диспареунии, а также значительно повышает качество жизни у женщин с эндометриозом. ДНГ, входящий в состав препарата, снижает неоангигенез и пролиферацию клеток в участках, пораженных эндометриозом. Авторы предполагают, что наблюдаемые эффекты были связаны с совокупным поддержанием концентрации ДНГ около 2,2 мг/сут, что сопоставимо с утвержденной для лечения эндометриоза дозой 2 мг/сут. Так, изучение возможности назначения ДНГ/ЭВ с целью лечения эндометриоза является перспективным направлением и требует дополнительных исследований [25].

### **4. Женщинам, прошедшим хирургическое лечение по поводу доброкачественных кист яичников.**

По мнению отечественных авторов, комбинация ЭВ/ДНГ, как указано выше, обеспечивает высокую эффективность контрацепции и контроль менструального цикла и, как следствие, снижает вероятность послеоперационного рецидива после хирургического удаления

кист яичников. В своем исследовании они показали, что послеоперационное использование ДНГ/ЭВ регулярно не менее 7 циклов по сравнению с группой плацебо снижает риск рецидивов кист яичников на 18,4% [26].

### **5. Женщинам, прошедшим хирургическое лечение по поводу полипов эндометрия.**

Использование КОК с гестагеном, обладающим антипролиферативным потенциалом, помимо надежной контрацепции, позволяет получить дополнительное неконтрацептивное преимущество – достоверное снижение частоты рецидива полипов эндометрия, экспрессирующих рецепторы к эстрогенам и прогестерону. Так, отечественные авторы в своем исследовании, включавшем 184 женщины, показали, что применение комбинации ЭВ/ДНГ с целью контрацепции после полипэктомии достоверно снижает частоту рецидива полипов эндометрия, экспрессирующих рецепторы к половым стероидам (32,8% случаев рецидивов на фоне барьера контрацепции против 0,8% в группе получавших ЭВ/ДНГ). Авторы заключают, что наблюдаемый эффект может быть обусловлен преимущественным влиянием ДНГ, входящего в состав препарата [27].

Кроме того, следует отметить, что по результатам пилотных исследований назначение комбинации ЭВ/ДНГ на этапе до проведения офисной гистероскопии и полипэктомии значительно улучшает степень визуализации полости матки и сокращает время операции, что способствует увеличению уровня удовлетворенности как пациентки, так и хирурга [28, 29].

### **6. Женщинам с заболеваниями молочных желез, в частности с фиброзно-кистозной доброкачественной дисплазией молочных желез и мастодинией.**

Согласно исследованиям, комбинацию ЭВ/ДНГ можно рассматривать как приемлемый метод контрацепции для женщин с фиброзно-кистозной доброкачественной дисплазией молочных желез и мастодинией. Авторы показали, что через 3 месяца использования орального контрацептива, содержащего ЭВ/ДНГ, было достигнуто достоверное снижение интенсивности мастодинии, а через 6 месяцев наблюдения большинство (61,5%) женщин отмечали ее отсутствие. Ультразвуковое исследование также показало положительную динамику: протоковая сеть стала менее выраженной, диаметр млечных протоков не превышал норму, содержимое в просвете отсутствовало. Помимо этого, наблюдали регресс кист, большинство кист диаметром до 10,0 мм регрессировали полностью [30].

### **7. Женщинам с менструальной мигренью.**

Согласно Международной классификации головной боли, менструальную мигрень диагностируют при достоверно выявленных доказательствах того, что на протяжении по меньшей мере трех последовательных циклов приступы мигрени возникали исключительно в день  $1 \pm 2$  (от дня -2 до дня 3) менструации по крайней мере в двух из трех циклов и не возникали в другие периоды. В среднем около 14% женщин страдают мигреню исключительно во время менструаций [31]. Rossella Nappi с соавторами в своем пилотном исследовании доказа-

ли, что использование комбинации ЭВ/ДНГ в течение 6 циклов достоверно снижает количество, интенсивность и продолжительность приступов головной боли в сравнении с теми же показателями у женщин до начала терапии ( $p < 0,001$ ) [32].

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ЭВ/ДНГ В ТЕРАПИИ МЕНОРРАГИИ

Другим зарегистрированным показанием к применению ДНГ/ЭВ является терапия обильных и/или длительных менструальных кровотечений без органической патологии. Известно, что нормальная длительность менструального кровотечения составляет 3–7 дней, а общая кровопотеря колеблется в пределах от 40 до 80 мл. Тогда, о меноррагии говорят при длительности кровяных выделений более 7 дней и кровопотере более 80 мл [33]. На сегодня представлены результаты трех крупных плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения ЭВ/ДНГ с целью лечения меноррагии у женщин. Исследования проводились в Америке, Европе, Австралии и Азии. Средние значения снижения менструальной кровопотери были значительно ниже в группах лечения в сравнении с группами плацебо (63,5 и 24,8%;  $p < 0,0001$ ; 70,6 и 18,7%;  $p < 0,001$ ; 79,2 и 7,4%). Ответ на проводимую терапию был

быстрым, большинство пациенток отметили значительное снижение менструальной кровопотери с первого менструального кровотечения после начала приема. Значительные улучшения параметров определяемых маркеров метаболизма железа наблюдались только в группе ЭВ/ДНГ [34–37]. Следует отметить, что терапия ЭВ/ДНГ у женщин с тяжелыми маточными кровотечениями способствует восстановлению производительности труда на 46,0% по сравнению с 15,1% в группе плацебо, а также повседневной активности на 55,6% по сравнению с 30,8% в группе плацебо [38].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированный оральный контрацептив, содержащий ЭВ и ДНГ, в динамическом режиме обеспечивает эффективное торможение овуляции и достаточный контроль цикла. ДНГ/ЭВ имеет доказано высокую эффективность, приемлемость и переносимость и может успешно применяться у сексуально активных женщин, нуждающихся в контрацепции, вне зависимости от их возраста. Как и любой современный контрацептив, указанный препарат обладает целым арсеналом выраженных терапевтических возможностей, которые могут оказаться полезными в реальной клинической практике. Кроме того, комбинация ЭВ и ДНГ является высокоэффективным средством в терапии меноррагий.



Поступила/Received 29.12.2018

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sitruk-Ware R. and Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2011;12(2):63–75.
2. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.В., Иванова Е.А., Сасунова Р.А., Набиева К.Р., Летуновская А.Б. Эволюция гормональной контрацепции. *Медицинский совет*. 2011;7–8:61–64. [Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.V., Ivanova E.A., Sasunova R.A., Nabieva K.R., Letunovskaya A.B. Hormonal contraception evolution. *Medical Council [Medicinskij sovet]*. 2011;7–8:61–64.] (In Russ.)
3. Graziottin A. The shorter, the better: A review of the evidence for a shorter contraceptive hormone-free interval. *Eur. J. Contracept. Reprod. Heal. Care.* 2016;21:93–105.
4. Yu Q., Huang Z., Ren M., Chang Q., Zhang Z., and Parke S. Contraceptive efficacy and safety of estradiol valerate/dienogest in a healthy female population: A multicenter, open-label, uncontrolled phase iii study. *Int. J. Womens Health.* 2018;10:257–266.
5. Palacios S., Wildt L., Parke S., Machlitt A., Römer T., and Bitzer J. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): A Phase III trial. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010;149(1):57–62.
6. Barnett C., Hagemann C., Dinger J., Do Minh T., and Heinemann K. Fertility and combined oral contraceptives – unintended pregnancies and planned pregnancies following oral contraceptive use – results from the INAS-SCORE study. *Eur J Contracept Reprod Heal. Care.* 2017;22(1):17–23.
7. Dinger J., Do Minh T., and Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception.* 2016;94(4):328–339.
8. Raps M., Rosendaal F., Ballieux B., Rosing J., Thomassen S., Helmerhorst F. and van Vliet H. Resistance to APC and SHBG levels during use of a four-phasic oral contraceptive containing dienogest and estradiol valerate: A randomized controlled trial. *J. Thromb. Haemost.* 2013;11(5):855–861.
9. Klipping C., Duijkers I., Parke S., Mellinger U., Serrani M., and Junge W. Hemostatic Effects of a Novel Estradiol-Based Oral Contraceptive. *Drugs R. D.* 2011;11(2):159–170.
10. Линников В.И., Бондаренко Н.И. Влияние оральных контрацептивов на систему гемостаза и метаболизм липидов. *Таврический медико-биологический вестник.* 2011;14(3:1:55):141–143. [Linnikov VI., Bondarenko N.I. Influence of oral contraceptives on hemostasis system and lipid metabolism. *Taurida medical biological bulletin [Tavricheskiy mediko-biologicheskij vestnik]*. 2011;14(3:1:55):141–143.] (In Russ.)
11. Linnickov V.I., Bondarenko N.I. Influence of oral contraceptives on hemostasis system and lipid metabolism. *Taurida medical biological bulletin [Tavricheskiy mediko-biologicheskij vestnik]*. 2011;14(3:1:55):141–143. [Linnikov VI., Bondarenko N.I. Influence of oral contraceptives on hemostasis system and lipid metabolism. *Taurida medical biological bulletin [Tavricheskiy mediko-biologicheskij vestnik]*. 2011;14(3:1:55):141–143.] (In Russ.)
12. Bitzer J., Parke S., Roemer T., and Serrani M. Endometrial safety of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Int J Womens Heal.* 2011;3:127–32.
13. Jensen J., Parke S., Mellinger U., Serrani M., and Mabey R. Hormone withdrawal-associated symptoms: comparison of oestradiol valerate/dienogest versus ethynodiol/drogestin. *Eur J Contracept Reprod Heal. Care.* 2013;18(4):274–283.
14. Macias G., Merki-Feld G.S., Parke S., Mellinger U., and 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. (Lahore).* 2013;33(6):591–6.
15. Briggs P., Serrani M., and Vogtländer K. 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 ethynodiol-containing pill in a real. *Int. J. Women's Heal.* 2016;8:477–487.
16. Nappi R.E., Serrani M., and Jenen J.T. Noncontraceptive benefits of the estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: A review of the literature. *Int. J. Womens Health.* 2014;6(1):167–175.
17. De Seta F., Restaino S., Banco R., Conversano E., De Leo R., Tonon M., Maso G., Barbati G., and Lello S. Effects of estropiprost containing natural estrogen on vaginal flora. *Gynecol. Endocrinol.* 2014;30(11):830–835.
18. Юцковская Я.А., Дворянинова И.Е., Золотова О.И., Суханова А.С. Возможности улучшения качества кожи у женщин. Результаты клинического исследования влияния препарата клайра на кожу женщин разных возрастных групп. *Проблемы репродукции.* 2014;5:43–51. [Yutskovskaya Ya.A., Dvoryaninova I.E., Zolotova O.I., Sukhanova A.S. Possibilities to improve skin quality in women. Results of clinical study of the effect of the Qlaira drug on the skin of women of different age groups. *Reproduction problems [Problemy reprodukcii]*. 2014;5:43–51.] (In Russ.)
19. Di Carlo C., Gargano V., De Rosa N., Tommaselli G.A., Sparice S., and Nappi C. Effects of estradiol valerate and dienogest on quality of life and sexual function according to age. *Gynecol. Endocrinol.* 2014;30(12):925–928.
20. Paoletti A.M., Lello S., Di Carlo C., Orrù M., Malune M.E., Neri M., Pilloni M., Zedda P., Dalterio

- M.N., Motzo C., Melis G.B., and Cagnacci A. Effect of Estradiol valerate plus dienogest on body composition of healthy women in the menopausal transition: A prospective one-year evaluation. *Gynecol. Endocrinol.* 2016;32(1):61–64.
21. De Leo V., Fruzzetti F., Musacchio M.C., Scolaro V., Di Sabatino A., and Morgante G. Effect of a new oral contraceptive with estradiol valerate/ dienogest on carbohydrate metabolism. *Contraception.* 2013;88:364–368.
22. Grandi G., Piacenti I., Volpe A., and Cagnacci A. Modification of body composition and metabolism during oral contraceptives containing non-androgenic progestins in association with estradiol or ethinyl estradiol. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(9):676–80.
23. Di Carlo C., Gargano V., Sparice S., Tommaselli G.A., Bifulco G., and Nappi C. Effects of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest on circulating androgen levels and acne in young patients with PCOS: an observational preliminary study. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(12):1048–1050.
24. Granese R., Perino A., Calagna G., Saitta S., De Franciscis P., Colacurci N., Triolo O., and Cucinella G. Gonadotrophin-releasing hormone analogue or dienogest plus estradiol valerate to prevent pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis: a multi-center randomized trial. *Acta Obs. Gynecol Scand.* 2015;94(6):637–45.
25. Grandi G., Xholli A., Napolitano A., Palma F., and Cagnacci A. Pelvic pain and quality of life of women with endometriosis during quadriphase estradiol valerate/dienogest oral contraceptive: A patient-preference prospective 24-week pilot study. *Reprod. Sci.* 2015;22(5):626–632.
26. Семыкин А.Н., Голоболова В.А., Чуприна Н.Г., Пастушкова О.В., Минькова Е.В. Эффективность противорецидивной терапии комбинированным оральным контрацептивом клайра после лапароскопического удаления кист яичников.
- Проблемы репродукции, 2013;5:47–48. [Semykin A.N., Gololobova V.A., Chuprina N.G., Pastushkova O.V., Min'kova E.V. Efficiency of anti-relapsing therapy with combined oral contraceptive Qlaira after laparoscopic removal of ovarian cysts. *Reproduction problems [Problemy reprodukcii]*, 2013;5:47–48.] (In Russ.)
27. Михельсон А.Ф., Феоктистова Т.Е., Лебеденко Е.Ю., Михельсон А.А., Синельник Е.А., Акименко М.А. Влияние комбинации эстрадиола валерата и диеногеста на частоту рецидивов гормончувствительных полипов эндометрия. *Доктор.Ру.* 2016;124(7):27–31. [Mikhelson A.F., Feoktistova T.E., Lebedenko E.Yu., Mikhelson A.A., Sinelnik E.A., Akimenko M.A. Influence of the combination of estradiol valerate and dienogest on the frequency of recurrence of hormone-sensitive endometrial polyps. *Doctor.ru.* 2016;124(7):27–31.] (In Russ.)
28. Bifulco G., Di Spiezio Sardo A., De Rosa N., Greco E., Spinelli M., Di Carlo C., Tommaselli G.A., and Nappi C. The use of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest before office operative hysteroscopy: A feasibility study. *Gynecol. Endocrinol.* 2012;28(12):949–955.
29. Cicinelli E., Pinto V., Quattromini P., Fucci M.R., Lepera A., Mitola P.C., Cicinelli M.V., Annarita F., and Tinelli R. Endometrial Preparation With Estradiol Plus Dienogest (Qlaira) for Office Hysteroscopic Polypectomy: Randomized Pilot Study. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2012;19(3):356–359.
30. Леонидова Т.Н., Микова В.Н. Гормональная контрацепция и маммологические риски. *Доктор.Ру.* 2016;120(3):15–17. [Leonidova T.N., Mikova V.N. Hormonal contraception and mammological risks. *Doctor.ru.* 2016;120(3):15–17.] (In Russ.)
31. Vetvik K.G., MacGregor E.A., Lundqvist C., and Russell M.B. Self-reported menstrual migraine in the general population. *J. Headache Pain.* 2010;11:87–92.
32. Nappi R.E., Terreno E., Sances G., Martini E., Tonani S., Santamaria V., Tassorelli C., and Spinillo A.
- Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). *Contraception.* 2013;88(3):369–375.
33. Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М., Гршин И.И. Меноррагия: есть ли пути решения? *Медицинский совет.*, 2016;12:12–13. [Dobrokhотова Yu.E., Ibragimova D.M., Grishin I.I. Menorrhagia: are there any ways of solution? *Medical Council [Medicinskij sovet]*, 2016;12:12–13.] (In Russ.)
34. Jensen J.T., Parke S., Mellinger U., MacHlitt A., Fraser I.S. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: A randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2011;117(4):777–87.
35. Yu Q., Zhou Y., Suturina L., Jaisamarn U., Lu D., Parke S. Efficacy and Safety of Estradiol Valerate/ Dienogest for the Management of Heavy Menstrual Bleeding: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Clinical Trial. *J. Women's Heal.* 2018;27(10):1225–1232.
36. Fraser I.S., Parke S., Mellinger U., MacHlitt A., Serrani M., Jensen J. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: Pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur. J. Contracept. Reprod. Heal. Care.* 2011;16(4):258–69.
37. Fraser I.S., Römer T., Parke S., Zeun S., Mellinger U., MacHlitt A., Jensen J.T. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: A randomized, double-blind Phase III trial. *Hum. Reprod.* 2011;26(10):2698–708.
38. Wasiak R., Filonenko A., Vanness D.J., Law A., Jeddi M., Wittrup-Jensen K.U., Stull D.E., Siak S., Jensen J.T. Impact of Estradiol Valerate/Dienogest on Work Productivity and Activities of Daily Living in Women with Heavy Menstrual Bleeding. *J. Women's Heal.* 2013;22(4):378–384.



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

[www.remedium.ru](http://www.remedium.ru)

РепРент



**РЕПРЕНТ**

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ  
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ  
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.

# Эффективное лечение кожных и метаболических проявлений гиперандrogenии – комплексное улучшение качества жизни

В.Е. БАЛАН<sup>1</sup>, Я.З. ЗАЙДИЕВА<sup>1,2</sup>, Е.В. ТИХОМИРОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»: 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира»: 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 1, Административный подъезд

## Информация об авторах:

**Балан Вера Ефимовна** – д.м.н., профессор, руководитель поликлинического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», врач высшей квалификационной категории по специальности «акушерство и гинекология», президент Российской ассоциации «Менопауза»; тел.: +905) 736-08-00; e-mail: balanmed@gmail.com

**Зайдиева Яна Зайдиевна** – руководитель отделения гинекологической эндокринологии, д.м.н., профессор, заслуженный врач Республики Дагестан, ученый секретарь

диссертационного совета при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира», член Российской и Европейской ассоциаций гинекологов-эндокринологов, член Европейской и Всемирной ассоциаций по менопаузе,

врач высшей квалификационной категории по специальности «акушерство и гинекология»; тел.: +7(916) 169-57-93; e-mail: 7726101@rambler.ru

**Тихомирова Елена Владиславовна** – к.м.н., научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», врач высшей квалификационной категории по специальности «акушерство и гинекология»; тел.: +7(925) 820-11-14; e-mail: heltik03@gmail.com

## РЕЗЮМЕ

Внешние проявления гиперандrogenии могут быть важным диагностическим признаком синдрома поликистозных яичников и в большинстве случаев позволяют своевременно поставить этот диагноз. В статье подробно рассмотрена проблема акне не только в подростковом возрасте, но и у взрослых женщин, а также проблема гирсутизма. Показана роль комбинированных оральных контрацептивов (КОК) как эффективной терапии акне и гирсутизма у женщин, а также первой линии терапии синдрома поликистозных яичников согласно международным и национальным клиническим рекомендациям. Приведены данные об эффективности применения КОК, содержащих дроспиронен в качестве гестагенного компонента и левомефолат кальция, с целью восполнения недостаточности фолатов и, соответственно, снижения уровня гомоцистеина, который зачастую повышен у женщин с гиперандrogenией.

**Ключевые слова:** гиперандrogenия, акне, гирсутизм, синдром поликистозных яичников, комбинированные оральные контрацептивы

**Для цитирования:** Балан В.Е., Зайдиева Я.З., Тихомирова Е.В. Эффективное лечение кожных и метаболических проявлений гиперандrogenии – комплексное улучшение качества жизни. *Медицинский совет*. 2019; 7: 45-50. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-45-50>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Effective treatment of skin and metabolic manifestations of hyperandrogenism: a comprehensive improvement of quality of life

Vera E. BALAN<sup>1</sup>, Yana Z. ZAYDIEVA<sup>1,2</sup>, Elena V. TIKHOMIROVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology»: 101000, Russia, Moscow, Pokrovka St., 22a

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute»: 129110, Russia, Moscow, Schepkina St., House 61/2, Bldg. 1, Administrative Entrance

## Author credentials:

**Balan Vera Efimovna** – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Outpatient Department of the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Moscow Regional

Research Institute of Obstetrics and Gynecology», physician of the highest qualification grade in obstetrics and gynecology, President of Russian Menopause Society;

Tel.: +7 (905) 736-08-00; e-mail: balanmed@gmail.com

**Zaydieva Yana Zaydievna** – Head of Department of Gynecological Endocrinology,

Dr. of Sci.(Med.), Professor, Honoured Doctor of the Republic of Dagestan, Scientific Secretary of Dissertation Council at State Budgetary Health Care Institution of Moscow Region «Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology», Professor of Chair of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Continuing Medical Education, State Budgetary Healthcare Institution of the

Moscow Region «Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute», Member of the Russian and European associations of gynecologists and endocrinologists, member of the European and World Menopause Associations, a physician of the highest qualification grade in obstetrics and gynecology; Tel.: +7(916) 169-57-93; e-mail: 7726101@rambler.ru

**Tikhomirova Elena Vladislavovna** – Cand. of Sci. (Med.), Researcher of State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region «Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology», a physician of the highest qualification grade in obstetrics and gynecology, Tel.: +7(925) 820-11-14; e-mail: heltik03@gmail.com

## ABSTRACT

Clinical manifestations of hyperandrogenism can be an important diagnostic symptom of polycystic ovary syndrome, and in most cases allow establishing this diagnosis in a timely manner. The article discusses the problem of acne not only in adolescence, but also in adult women, and the problem of hirsutism in detail. It shows the role of combined oral contraceptives (COCs) as an effective therapy for acne and hirsutism in women, as well as the first-line therapy for polycystic ovary syndrome, according to the international and national clinical guidelines. The data summarize the effectiveness of the use of COCs containing drospirenone as a gestagenic component and levomefolic acid in order to compensate for folate deficiency and, accordingly, reduce the level of homocysteine, which is often elevated in women with hyperandrogenism.

**Keywords:** hyperandrogenism, acne, hirsutism, polycystic ovary syndrome, combined oral contraceptives

**For citing:** Balan V.E., Zaydjeva Ya.Z., Tikhomirova E.V. Effective treatment of skin and metabolic manifestations of hyperandrogenism: a comprehensive improvement of quality of life. *Meditinsky Sovet*. 2019; 7: 45-50. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-45-50>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

Гиперандрогения у женщин репродуктивного возраста характеризуется многообразием форм, имеющих различный патогенез и клиническую картину. Она является патологическим симптомокомплексом, обусловленным избыточным действием андрогенов на органы и ткани-мишени у женщин. Так как к основным «наружным» симптомам гиперандрогенеза относят гирсутизм, себорею, акне, а также андрогенную алопецию, пациентки часто обращаются именно к дерматологам для оценки и лечения этих заболеваний. Поэтому данные специалисты играют значимую роль в ранней диагностике и лечении этого синдрома [1].

## АКНЕ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ И МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

Акне является, пожалуй, самым частым кожным проявлением гиперандрогенеза. Это заболевание поражает до 85% девочек-подростков, но в большинстве случаев у подростков угревую болезнь следует воспринимать как транзиторное явление [2]. Однако акне может сохраняться и в зрелом возрасте: согласно исследованиям, у женщин от 20 до 29 лет акне встречается в 50,9% случаев, от 40 до 49 лет – в 26,3% случаев [3]. Результаты отдельных клинических исследований, в которых оценивалась корреляция между наличием биохимической гиперандрогенеза и акне, носили противоречивый характер. Дело в том, что у некоторых пациенток ключевым патогенетическим звеном является повышенная чувствительность к андрогенам на локальном уровне при нормальной их концентрации в плазме крови. Однако в большинстве исследований такая корреляция была обнаружена. Так, Uysal и соавт. показали, что среди 207 женщин в возрасте 18–45 лет, страдающих акне,

72% участниц продемонстрировали наличие клинических и/или биохимических проявлений гиперандрогенеза [4].

Акне оказывают глубокое негативное влияние на связанное со здоровьем качество жизни [5]. В последнее время все больше внимания уделяется значительным психологическим и социальным проблемам, связанным с акне, включающим снижение самооценки, физической и социальной активности, сужение круга интересов, тревогу, депрессию и др. Распространенность акне растет уже в течение длительного времени, что свидетельствует о неудовлетворенной потребности в комплексном междисциплинарном подходе к решению этой проблемы.

Продукция кожного сала у женщин напрямую зависит от уровня половых гормонов: эстрогены снижают число и величину сальных желез, в то время как андрогены обладают обратным влиянием, стимулируя их секреторную активность. Гормональный дисбаланс, связанный с повышением образования андрогенов и/или с увеличением содержания в кровотоке свободных (биоактивных) форм или с повышением чувствительности к андрогенам сальных желез, крайне негативно отражается на состоянии кожи: она становится жирной и пористой, что способствует появлению акне [6].

Нарушение секреторной функции сальных желез (изменение количественного и качественного состава кожного сала) в результате избыточного образования андрогенов настолько важно в патогенезе акне, что в руководящем документе Глобального альянса по улучшению последствий заболевания у пациентов с акне (Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group) от 2009 г. впервые появились рекомендации о необходимости добавления антиандrogenных препаратов к общепринятым средствам уже при умеренной форме заболевания

[7], а в документе от 2016 г. (*Guidelines of care for the management of acne vulgaris*) конкретно говорится о применении у женщин комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [8].

Главной задачей является незамедлительное и активное лечение акне с целью уменьшения вероятности прогрессирования заболевания и развития рубцов на коже, не менее важным представляется и профилактика возможных психологических проблем, о которых упоминалось выше.

Многофакторный патогенез акне часто требует применения комбинированной терапии, включающей ретиноиды, антисептические средства и антибиотики, воздействующие на три патогенетических фактора (нарушение кератинизации волосяного фолликула и формирование первичного морфологического элемента – микрокомедона, бактериальный фактор и воспаление). Как уже отмечалось, согласно современным рекомендациям антиандrogenные препараты следует добавлять к общепринятым средствам лечения уже при умеренной форме акне [7].

Во всех руководящих документах по лечению акне подчеркивается хронический характер заболевания и меняется взгляд на роль антибиотиков из-за проблем, связанных с резистентностью к ним микробной флоры [8]. Особое внимание уделяется приверженности пациенток лечению из-за стойкого рецидивирующего характера заболевания.

Роль КОК для лечения акне в острый период, а также в качестве поддерживающей терапии у женщин, нуждающихся в контрацепции, трудно переоценить, поскольку, обладая антигонадотропным влиянием, они снижают продукцию андрогенов в яичниках, эстрогенный компонент препарата способствует повышению образования в печени глобулин-связывающего полового стероида (ГСПС), а значит, снижению концентрации биоактивных андрогенов [9]. Важно отметить, что терапия КОК может быть высокоэффективной у женщин с акне, нуждающихся в контрацепции, вне зависимости от уровня андрогенов в сыворотке, которые могут находиться в пределах нормального диапазона.

При выборе подходящего КОК лучше отдать предпочтение препарату с антиандrogenным прогестином, который, в отличие от прогестина с остаточным андрогенным эффектом, не противодействует повышению уровня ГСПС под действием этинилэстрадиола (ЭЭ), а значит, такой препарат отличается более выраженным снижением уровня свободного тестостерона. К дополнительным благоприятным эффектам антиандrogenных прогестинов относится их локальное влияние: конкурентная блокада андрогенных рецепторов; ингибирование в коже активности фермента 5 $\alpha$ -редуктазы и преобразование более слабых форм андрогенов в мощный метаболит дигидротестостерон. Во многих клинических исследованиях продемонстрированы преимущества КОК с антиандrogenными прогестинами в отношении акне [10].

Дроспиренон (ДРСП) – производное 17 $\alpha$ -спиронолактона – уникальный представитель прогестинов «четвертого» поколения, характеризующийся метаболи-

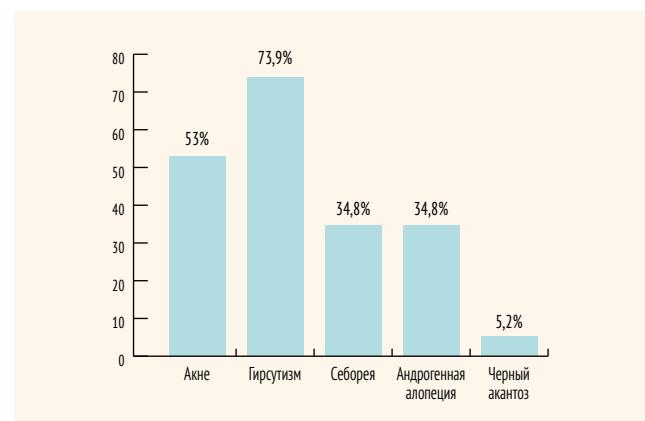
ческой нейтральностью, высокой селективностью к прогестероновым рецепторам, не имеющий андрогенного и глюкокортикоидного эффектов, при этом мощность ряда благоприятных эффектов (антиминералокортикоидного и антиандrogenного) у него выше, чем у прогестерона. Антиандrogenные свойства ДРСП определяются не только его непосредственным конкурентным сродством к андрогенным рецепторам, но также опосредованным влиянием, поскольку в отличие от производных 19-норстериоидов он не связывается с ГСПС [11].

В США Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) одобрены всего четыре КОК для лечения акне, из которых два – комбинация 20 мкг ЭЭ/3 мг ДРСП (Джес®) и тот же состав с добавлением Метафолина® (левомефолат кальция) (Джес® Плюс) – в нашей стране также имеют показание для лечения акне средней степени тяжести. Метафолин® (левомефолат кальция) – стабильная форма природного фолата, в отличие от фолиевой кислоты не требующая многоступенчатой ферментативной трансформации в желудочно-кишечном тракте для превращения в биологически активную форму. Комбинация 20 мкг ЭЭ/3 мг ДРСП доказала свою эффективность для лечения акне во многих исследованиях [12–14], в том числе с добавлением Метафолина®.

В ряде исследований было обнаружено повышение концентрации гомоцистеина – промежуточного токсического продукта фолатного цикла у пациентов с умеренной/тяжелой формой акне. Так, Jiang и соавт. [15] показали стабильное значимое повышение уровня гомоцистеина у молодых здоровых юношей и девушек от 14 до 27 лет (средний возраст 19 лет) по сравнению со здоровыми участниками, при этом тяжесть заболевания положительно коррелировала с концентрацией гомоцистеина в сыворотке ( $p<0,01$ ), особенно у девушек. Интересно, что масса тела у испытуемых была нормальной и даже пониженной, что делает маловероятным предположение о том, что повышение уровня гомоцистеина было связано с сопутствующими метаболическими расстройствами. Авторы полагают, что уровень гомоцистеина

● **Рисунок.** Частота встречаемости акне, гирсутизма, себореи, андрогенной алопеции и черного акантоза у пациенток с СПЯ [1]

● **Picture.** Incidence of acne, hirsutism, seborrhea, androgenic alopecia and acanthosis nigricans in patients with PCOS [1]



может быть независимым фактором риска возникновения акне. Эти результаты являются весомым аргументом в пользу применения для лечения акне комбинации 20 мкг ЭЭ/3 мг ДРСП с добавлением левомефолата кальция (Джес® Плюс), поскольку доказано, что фолаты способствуют снижению уровня гомоцистеина [16]. Кроме того, было выявлено, что пациенты с акне имеют более высокие уровни инсулиноподобного фактора роста-I (ИПФР-I), способствующего прогрессированию акне вне зависимости от тяжести заболевания [17], а потребление фолатов в адекватных дозах статистически значимо снижает уровень ИПФР-I [18].

Существует еще один очень веский аргумент в пользу применения КОК с Метафолином для терапии акне. Все чаще обсуждается проблема риска использования изомера ретиноевой кислоты, изотретиноина, обладающего тератогенными свойствами, поэтому так важно во время приема препарата подобрать девушке надежный метод контрацепции. Изотретиноин включен в российские и международные клинические рекомендации в качестве лечения тяжелых и резистентных к другой терапии форм акне и часто используется дерматологами. Помимо возможного тератогенного эффекта, в результате лечения изотретиноином повышается уровень гомоцистеина и снижается уровень фолатов [19]. Таким образом, Джес® Плюс может оказаться оптимальным выбором перед и во время терапии изотретиноином (для удовлетворения повышенной потребности в фолатах), а также после ее окончания для закрепления эффекта.

### АКНЕ КАК ОДНО ИЗ ПРОЯВЛЕНИЙ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯЧНИКОВ: ВАЖНО НЕ ПРОПУСТИТЬ

Взаимосвязь между метаболическими нарушениями и андрогензависимыми дермопатиями хорошо видна на примере синдрома поликистозных яичников (СПЯ). Чрезмерное образование андрогенов в яичниках при СПЯ может приводить к развитию акне. О проблеме акне у пациенток с СПЯ нельзя не упомянуть в связи с достаточной распространенностью этого расстройства среди женщин репродуктивного возраста (от 8 до 13%). Тем более в ряде исследований выявлена четкая корреляция между тяжелым течением акне и наличием инсулинерезистентности – ИР [20]. У 72–82% пациенток с СПЯ диагностируется гиперандрогенез [21].

Но не только акне относится к кожным проявлениям СПЯ: распространенность гирсутизма при классической форме заболевания достигает 75% [22]. В связи с этим гирсутизм является важным признаком для постановки диагноза СПЯ у пациенток от подросткового возраста до периода перименопаузы [23]. На рисунке приведены данные обследования 115 женщин с СПЯ, касающиеся распространенности кожных проявлений заболевания [1]. Важно помнить, что кожные симптомы могут быть первыми признаками СПЯ, поэтому дерматологи должны акцентировать на этом свое внимание и своевременно отправлять пациенток на консультацию к гинекологу [1]. В свою очередь, гинеколог

должен помнить о возможности наличия СПЯ у пациенток с акне, особенно в случае их более позднего появления, персистирующего течения и сочетания с гирсутизмом.

### ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РИСКИ, ЗНАЧЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ

Избыточное содержание андрогенов само по себе не приводит к росту заболеваемости и смертности, но оно может быть связано с ИР, дислипидемией, артериальной гипертензией, а значит, явиться фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (CCЗ) [24].

Два ключевых звена патогенеза СПЯ – гиперандрогенез и ИР – образуют патологический замкнутый круг, потенцируя выраженность проявлений обоих нарушений:

1. Высокий уровень андрогенов способствует формированию абдоминального ожирения и ИР.
2. ИР приводит к развитию компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ), что, в свою очередь, активирует образование андрогенов в яичниках и в коре надпочечников.
3. ГИ также ингибирует образование в печени ГСПС, что ведет к повышению в плазме свободных фракций андрогенов.

При СПЯ хроническое неспецифическое воспаление является важнейшим связующим звеном между гиперандрогенезом и ИР при СПЯ [25].

Рассматривая вопросы снижения качества жизни у пациенток с СПЯ, связанными с гиперандрогенезом, неизбежно встает вопрос о выборе длительной медикаментозной терапии с учетом долговременных рисков для здоровья. Ведь индукция овуляции и наступление беременности у пациенток с этим расстройством является лишь эпизодом в их жизни. Эксперты Эндокринологического общества рекомендуют применять при СПЯ гормональные контрацептивы в качестве терапии первой линии для лечения менструальных нарушений и проявлений гиперандрогенеза (гирсутизма и акне) [26]. В последних, основанных на доказательных данных международных рекомендациях раздел по вопросу применения КОК при СПЯ несколько расширен [27]:

- КОК следует рекомендовать взрослым пациенткам с СПЯ с целью коррекции гиперандрогенеза и/или нарушения менструального цикла.
- КОК следует рекомендовать девушкам (подросткам) с четко поставленным диагнозом СПЯ для лечения клинических проявлений гиперандрогенеза и/или нерегулярного менструального цикла.
- КОК можно рассмотреть для назначения девушкам (подросткам), находящимся в группе риска, но еще без четко установленного диагноза СПЯ, для лечения клинических проявлений гиперандрогенеза и нерегулярного менструального цикла.
- При выборе между минимально эффективными дозами эстрогена (20–30 мкг ЭЭ или их эквивалентами) и препаратами натурального эстрогена необходимо рассмотреть их эффективность, профиль метаболических рисков, побочные эффекты.

■ Специфические факторы риска СПЯ, такие как высокий индекс массы тела, гиперлипидемия и артериальная гипертензия, также необходимо учитывать при назначении КОК.

Удобство применения, хорошая переносимость и низкая стоимость КОК способствуют тому, что большинство клиницистов начинают терапию СПЯ с КОК, справедливо полагаясь на следующие благоприятные эффекты: антигонадотропный эффект и уменьшение продукции андрогенов в яичниках; регуляция менструального цикла, что служит профилактикой гиперплазии эндометрия, связанной с ановуляцией; снижение гиперандрогенных нарушений кожи; надежная контрацепция, если таковая необходима.

Появляется все больше данных, что характеристики прогестинов могут иметь большое значение для повышения эффективности лечения проявлений гиперандрогении у женщин с СПЯ. Благодаря сочетанию антиандrogenных и антиминералокортикоидных эффектов прогестина, КОК с ДРСП могут обладать дополнительными преимуществами в отношении взаимосвязанных нарушений: клинической/биохимической гиперандрогении, дислипидемии, ИР и композиционного состава тела (профилактика развития висцерального ожирения) по сравнению с другими препаратами этого класса [28, 29], что крайне важно для пациенток с СПЯ. Независимо от наличия ожирения, основанная на ИР метаболическая дисфункция является ключевым патогенетическим звеном СПЯ, поэтому свойства ДРСП как ингибитора альдостерона приобретают особую важность, ведь изменения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) вносят значительный вклад в развитие ИР [30]. Кроме того, недавний метаанализ показал, что КОК с ДРСП продемонстрировали более значительное снижение гирсутизма по шкале Ферримана – Голлвея по сравнению с КОК, содержащими левоноргестрел, результаты последнего были сравнимы с другими КОК [31].

В последние годы растет число аргументов в пользу КОК с фолатами, которые помогают достичь адекватного запаса этих веществ, что приобретает особую важность у пациенток с СПЯ. Систематический обзор и метаанализ показал профилактическое влияние добавок фолиевой кислоты в отношении снижения риска ССЗ (отношение рисков (ОР) 0,83 [95% ДИ (доверительный интервал) 0,73, 0,93]) [32]. Важно, что повышенные уровни гомоцистеина были обнаружены во многих исследованиях у пациенток с СПЯ [33]. В этом отношении интересно исследование [34], в котором принимали участие 75 женщин в возрасте от 21 до 35 лет (средний возраст  $26,7 \pm 1,8$  года) с СПЯ:

1-я группа ( $n = 25$ ) – 30 мкг ЭЭ/3 мг ДРСП/451 мкг кальция левомефолата (Ярина® Плюс);

2-я группа ( $n = 25$ ) – 30 мкг ЭЭ/3 мг ДРСП (Ярина®, контрольная группа);

3-я группа ( $n = 25$ ) – не получали терапию (контрольная группа).

Согласно результатам исследования, применение Ярины® Плюс у больных с СПЯ уже через 6 месяцев спо-

собствовало значимому снижению уровня тестостерона и индекса свободных андрогенов, что было сравнимо с результатами группы, получавшей препарат Ярина®, и значительно отличалось от данных группы, получавшей плацебо. Однако снижение уровня гомоцистеина было статистически значимо более выражено в группе, получавшей препарат Ярина® Плюс. Также через 6 месяцев терапии гирсутизм число по шкале Ферримана – Голлвея снизилось в группах Ярина® и Ярина® Плюс в сравнении с группой женщин, не получавших лечения [34].

Фолаты играют ключевую роль во многих жизненно важных процессах, включая метилирование ДНК, которое, в свою очередь, является ключевым звеном в патогенезе ИР. Систематические обзоры и метаанализы многочисленных РКИ показали, что добавки фолатов приводят к значимому снижению уровня инсулина и индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR) у пациентов с различными метаболическими расстройствами [35, 36].

В некоторых случаях при СПЯ может потребоваться комбинированная терапия. Хотя большинство экспертов не рекомендуют использовать метформин в качестве терапии первой линии у всех женщин с СПЯ, в последних рекомендациях этот препарат в комбинации с КОК следует применять у женщин с метаболическими нарушениями (наличие факторов риска развития сахарного диабета 2-го типа или нарушения толерантности к глюкозе), особенно если не удается достичь их коррекции с помощью КОК, диеты и физических нагрузок [26, 27].

Результаты систематического обзора и метаанализа показали, что прием метформина может приводить к повышению уровня гомоцистеина в группе лиц, не получавших добавок фолатов [37], что может служить веским аргументом в пользу использования КОК с левомефолатом кальция (Метафолин®) у пациенток, получающих комбинированное лечение.

Для пациенток с СПЯ, которые часто страдают ожирением, артериальной гипертензией или нарушением углеводного обмена, важным является не только здоровье матери, но и потомства, когда встанет вопрос о беременности. Достижение адекватного фолатного статуса с помощью КОК с левомефолатом кальция (Метафолин®) может помочь снизить риски метаболических нарушений и повышения АД у их будущих детей [38–40].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность взаимосвязанных дерматологических и метаболических расстройств, обусловленных гиперандрогенией, у женщин репродуктивного возраста растет, что может оказывать крайне негативное долговременное влияние на качество жизни. Сложность этих нарушений часто требует междисциплинарного подхода, к счастью, в руках у гинеколога имеется эффективный инструмент – комбинированные оральные контрацептивы с фолатами, которые помогают комплексному решению проблемы при правильном выборе препарата.



Поступила/Received 06.03.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Заславский Д.В., Прокопенко А.Д., Даниелян Д.А. Дерматологический аспект значения гаперандрогеноза при синдроме поликистозных яичников. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;4.
2. Bhate K., Williams H.C. Epidemiology of acne vulgaris. *Bri J Dermatol.* 2013;168:474-485.
3. Tan A.U., Schlosser B.J., Paller A.S. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. *Int J Womens Dermatol.* 2017 Dec 23;4(2):56-71.
4. Uysal G., Sahin Y., Unluhizarci K., et al. Is acne a sign of androgen excess disorder or not? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;211:21-5.
5. Chernyshov P.V., Zouboulis C.C., Tomas-Aragones L., et al. Quality of life measurement in acne. Position paper of the European Academy of Dermatology and Venereology Task Forces on quality of life and patient oriented outcomes and acne, rosacea and hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:194–208.
6. Savage L.J., Layton A.M. Treating acne vulgaris: systemic, local and combination therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2010 Jul;3(4):563-80.
7. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(Suppl.5):S1-50.
8. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser BJ., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945-973.
9. Awojobi A.O., Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(6):CD004425.
10. Lortscher D., Admani S., Stur N., Eichenfield L.F. Hormonal contraceptives and acne: a retrospective analysis of 2147 patients. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(6):670-674.
11. Sitruk-Ware R., Nathb A. The use of new progestins for contraception. *Contraception.* 2010;82(5):410-417.
12. Koltun W., Maloney J.M., Marr J., Kunz M. Treatment of moderate acne vulgaris using a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 µg plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;155:171-175.
13. Palli M.B., Reyes-Habito C.M., Lima X.T., Kimball A.B. A single-center, randomized double-blind, parallel-group study to examine the safety and efficacy of 3mg drospirenone/0.02 mg ethinyl estradiol compared with placebo in the treatment of moderate truncal acne vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2013;12:633-637.
14. Монахов С.А. Фолатсодержащие антиандrogenные оральные контрацептивы: дерматологические аспекты. *Гинекология.* 2016;18(4):54–58. [Monkhov S.A. Folate-containing antiandrogenic oral contraceptives: dermatological aspects. *Ginekologiya.* 2016;18(4):54–58.] (In Russ.).
15. Jiang H., Li C., Wei B., et al. Serum homocysteine levels in acne patients. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17:523–526.
16. Bahmani F., et al. The effects of folate supplementation on inflammatory factors and biomarkers of oxidative stress in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Oct;81(4):582-7.
17. El-Tahlawi S., Ezzat Mohammad N., Mohamed El-Amir A., et al. Survivin and insulin-like growth factor-I: potential role in the pathogenesis of acne and post-acne scar. *Scars Burn Heal.* 2019;5:1-6.
18. Carraro S., Veronese N., Bolzetta F., et al. Association between dietary folate intake and serum insulin-like growth factor-1 levels in healthy old women. *Growth Horm IGF Res.* 2013.
19. Ghiasi M., Mortazavi H., Jafari M. Efficacy of Folic Acid and Vitamin B12 Replacement Therapies in the Reduction of Adverse Effects of Isotretinoin: A Randomized Controlled Trial. *Skinmed* 2018 Jul 1;16(4):239-245.
20. Emiroglu N., Cengiz F.P., Kemeriz F. Insulin resistance in severe acne vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015 Aug;32(4):281-5.
21. Azziz R., Carmina E., Dewailly D., et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456-488.
22. Рубрикатор клинических рекомендаций. Синдром поликистозных яичников, 2016. [Rubricator of clinical guidelines. Polycystic Ovary Syndrome, 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru/rubricator.html>.] (In Russ.).
23. Ozdemir S., Ozdemir M., Gorkemli H., et al. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(2):199-204.
24. Schiffer L., Kempegowda P., Arlt W., O'Reilly M.W. Mechanisms in endocrinology: The sexually dimorphic role of androgens in human metabolic disease. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(3):R125-43.
25. Shorakae S., Ranasinha S., Abell S., et al. Inter-Related Effects of Insulin Resistance, Hyperandrogenism, Sympathetic Dysfunction and Chronic Inflammation in PCOS. *Clin Endocrinol.* 2018;89(5):628-633.
26. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A., et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4565-4592.
27. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 2018;89:251–268.
28. Mancini F., Cianciosi A., Persico N., et al. Drospirenone and cardiovascular risk in lean and obese polycystic ovary syndrome patients: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(2):169.e1-8.
29. Caprio M., Antelmi A., Chetrite, et al. Antidiopogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology.* 2011;152(1):113–125.
30. Muscogiuri G., Chavez A.O., Gastaldelli A., et al. The crosstalk between insulin and renin-angiotensin-aldosterone signaling systems and its effect on glucose metabolism and diabetes prevention. *Curr Vasc Pharmacol.* 2008 Oct;6(4):301-12.
31. Azarchi S., Bienenfeld A., Lo Sicco K., et al. Androgens in Women: Hormone modulating therapies for skin disease (Part II). *J Am Acad Dermatol.* 2018 Oct 9;pii:S0190-9622(18)32673-2.
32. Jenkins D.J.A., Spence J.D., Giovannucci E.L., et al. Supplemental Vitamins and Minerals for CVD Prevention and Treatment. *JACC.* 2018;71(2):2570–84.
33. Meng Y., Chen X., Peng Z., et al. Association between High Serum Homocysteine Levels and Biochemical Characteristics in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2016;11(6):e0157389.
34. Андреева Е.Н., Григорян Е.Н., Шереметьева Е.В. Влияние фолатсодержащих комбинированных оральных контрацептивов на уровень гомоцистеина у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Проблемы репродукции.* 2014;(2):27-31. [Andreeva E.N., Grigoryan E.N., Sheremeteva E.V. Effect of folate-containing combined oral contraceptives on homocysteine levels in women with polycystic ovary syndrome. *Problemy Reproduktsii.* 2014;(2):27-31] (In Russ.).
35. Akbari M., Tabrizi R., Lankarani K.B., et al. The Effects of Folate Supplementation on Diabetes Biomarkers Among Patients with Metabolic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res.* 2018;50:93–105.
36. Lind M.V., Lauritzen L., Kristensen M., et al. Effect of folate supplementation on insulin sensitivity and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2019;108:1–14.
37. Zhang Q., Li S., Li L., et al. Metformin Treatment and Homocysteine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2016 Dec 9;8(12). pii:E798.
38. Wang G., Hu F.B., Mistry K.B., et al. Association Between Maternal Prepregnancy Body Mass Index and Plasma Folate Concentrations With Child Metabolic Health. *JAMA Pediatr.* 2016;170(8):e160845.
39. Krikke G.G., Grootenhuis P.J., Vrijkotte T.G.M., et al. 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.
40. Wang H., Mueller N.T., Li J., et al. Association of Maternal Plasma Folate and Cardiometabolic Risk Factors in Pregnancy with Elevated Blood Pressure of Offspring in Childhood. *Am J Hypertens.* 2017;May 1;30(5):532-540.



## ДЖЕС® Плюс: забота о здоровье женщины и ее будущих детях



- Надежная контрацепция (даже при пропуске приема таблетки\*)<sup>3</sup>
- Лечение умеренной формы акне<sup>2</sup>
- Лечение тяжелой формы предменструального синдрома<sup>2</sup>
- Рекомендованная суточная доза фолатов для женщин репродуктивного возраста<sup>2,4</sup>

### Плюс 451 мкг Метафолина<sup>1</sup> каждый день



#### Джес® Плюс.

**Лекарственная форма:** таблетки покрыты пленочной оболочкой. Каждая активная комбинированная таблетка содержит в качестве действующего вещества дросперионен (микронизированный) 3,000 мг; этинилэстрадиола бетадекс клатрат (микронизированный) в пересчете на этинилэстрадиол 0,020 мг, кальция левомефолат [Метафолин]<sup>®</sup> (микронизированный) 0,451 мг. Каждая вспомогательная таблетка содержит кальция левомефолат [Метафолин]<sup>®</sup> (микронизированный) 0,451 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Контрацепция, предназначена, в первую очередь, для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме; контрацепция и лечение угревой сыпи (акнэ vulgaris) средней степени тяжести; контрацепция у женщин с дефицитом фолатов; контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС); лечение панкреатита с выраженной гипертригилицидемией в настоящее время или в анамнезе; выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антипротеина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гиперромиостатинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулант); наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами 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 противоворусными препаратами прямого действия (ППД), содержащими омбутасивир, паритревир, 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 дросперионена, 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 мальабсорбции.

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение, ожирение, дислипопротеинемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, несложенные 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 эпилейкоз, серповидно-клеточная анемия, феблит поверхностных вен; наследственный ангионевротический остеоартрит; гипертригилицидемия; 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 или зуд, связанные с холестазом, холеитиаз, отосклероз с ухушением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденама); послеродовый период. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:** Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день в одно и то же время, не разжевывая, запив небольшим количеством воды. Принимают 1 таблетку 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 неизвестенного генеза. Также часто отмечались перегады, настроения, головная боль, болезненность молочных желез, отсутствие менструально-подобного кровотечения. **Регистрационный номер:** ЛТ-001189, актуальная версия инструкции от 23.01.2018. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Германия. Производитель: Байер ГмбХ и Ко. КГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

Материал предназначен только для специалистов здравоохранения.

АО «БАЙЕР»  
107113, Москва, З-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.  
Тел.: +7(495)234-20-00  
www.bayer.ru  
PP-YZP-RU-0005-1

\* Если опоздание в приеме розовой таблетки составило менее 24 часов.

1. Левомефолат кальция (Метафолин)<sup>®</sup> зарегистрирован и поставляется компанией Merck & Cie, Швейцария. Метафолин<sup>®</sup> зарегистрированная торговая марка Merck KGaA, Германия. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джес® Плюс, версия от 23.01.2018 г. (при правильном применении препарата индекс Перля составляет <1). 3. Klipping C, Duijkers I, Trummer D, et al. Suppression of ovarian activity with a drosperone-containing oral contraceptive in a 2/4 regimen. Contraception. 2008 Jul;78(1):16-25. Plus erratum Contraception 2008, 78: 350. 4. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Special Report: Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe, December 2009.

# Профилактика преждевременных родов у беременных с вагинальным кандидозом

**Д.Н. КОКОЕВА, М.К. МЕДЖИДОВА, Н.А. ЛОМОВА, Н.Е. КАН, В.Л. ТЮТЮННИК**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

## Информация об авторах:

**Кокоева Диана Николаевна** – аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(929) 663-93-73; e-mail: dikokoeva@mail.ru

**Меджидова Маржанат Капуроханова** – к.м.н., докторант Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(926) 381-17-10;

e-mail: marzhana-m@yandex.ru

**Ломова Наталья Анатольевна** – к.м.н., научный сотрудник акушерского отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(916) 144-21-62; e-mail: n\_lomova@oparina4.ru

**Кан Наталья Енкиновна** – д.м.н., заведующий акушерским отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(926) 220-86-55; e-mail: n\_kan@oparina4.ru. Researcher ID B-2370-2015. ORCID ID 0000-0001-5087-5946

**Тютюнник Виктор Леонидович** – д.м.н., заведующий 1-м акушерским физиологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(903) 969-50-41; e-mail: tioutiounnik@mail.ru Researcher ID B-2364-2015. ORCID ID 0000-0002-5830-5099

## РЕЗЮМЕ

Кандидозный вульвовагинит – инфекционное поражение слизистой вульвы и влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Вагинальный кандидоз в период беременности ассоциируется с самопроизвольными выкидышами, преждевременным разрывом плодных оболочек, преждевременными родами, рождением маловесных детей. Учитывая потенциальный риск реализации преждевременных родов при грибковой инвазии на уровне нижних отделов репродуктивного тракта беременной женщины, особый интерес представляет поиск комплекса профилактических мер и своевременной терапии кандидозного вульвовагинита в период гестации. В статье изложены результаты применения препарата Залаин у 36 беременных со сроком гестации 28 недель и более с острым кандидозным вульвагинитом. В ходе работы была проведена оценка результатов местной терапии препаратом Залаин и подтверждена его клиническая эффективность в профилактике преждевременных родов. Результаты лечения способствуют значительному снижению частоты инициации преждевременных родов, а также отмечен стойкий эффект на протяжении 2–4 недель после завершения курса в послеродовом периоде и отсутствие ранних и отдаленных проявлений кандидоза у новорожденных.

**Ключевые слова:** кандидозный вагинит, преждевременные роды, микробиоценоз влагалища, грибы рода *Candida*, Залаин, антимикотические препараты

**Для цитирования:** Кокоева Д.Н., Меджидова М.К., Ломова Н.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Профилактика преждевременных родов у беременных с вагинальным кандидозом. *Медицинский совет*. 2019; 7: 52-56. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-52-56>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Prevention of premature birth in pregnant women with vaginal candidiasis

**Diana N. KOKOEGA, Marzhanat K. MEDZIDOVA, Natalia A. LOMOVA, Natalia E. KAN, Victor L.TYUTYUNNIK**

Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, 4, Oparina str

## Author credentials:

**Kokoeva Diana Nikolaevna** – a postgraduate student, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(929) 663-93-73;

e-mail: dikokoeva@mail.ru

**Medzhidova Marzhanat Kapurovna** – a PhD student, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian

Federation; Tel.: +7(926) 381-17-10; e-mail: marzhana-m@yandex.ru

**Lomova Natalia Anatolievna** – Cand. of Sci. (Med.), a researcher of Obstetric Department, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics,

Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(916) 144-21-62; e-mail: n\_lomova@oparina4.ru

**Kan Natalia Enkynovna** – Dr. of Sci. (Med.), Head of Obstetric Department, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and

Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(926) 220-86-55; e-mail: n\_kan@oparina4.ru.

Researcher ID B-2370-2015. ORCID ID 0000-0001-5087-5946

**Tyutyunnik Victor Leonidovich** – Dr. of Sci. (Med.), Head of the 1st Obstetric Physiological Department,

Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(903) 969-50-41; e-mail: tioutiounnik@mail.ru. Researcher ID B-2364-2015. ORCID ID 0000-0002-5830-5099.

## ABSTRACT

**Candida vulvovaginitis** is an infectious lesion of the vulvar and vaginal mucosa caused by *Candida* yeast fungi. Vaginal candidiasis during pregnancy is associated with spontaneous miscarriages, premature rupture of the fetal membranes, premature birth, and low birth weight babies. Considering the potential risk of premature delivery at fungal invasion at the level of the lower reproductive tract of a pregnant woman, the search for a complex of preventive measures and timely treatment of candida vulvovaginitis during gestation is of particular interest. The article presents the results of the use of the drug Zalain in 36 pregnant women, with a gestation period of 28 weeks or more with acute candidal vulvaginitis. In the course of the work, the results of local therapy with Zalain were evaluated and its clinical efficacy in the prevention of preterm labor was confirmed. The results of treatment contribute to a significant reduction in the frequency of initiation of preterm labor, as well as a persistent effect for 2-4 weeks after completion of the course in the postpartum period and the absence of early and distant manifestations of candidiasis in newborns.

**Keywords:** candidal vaginitis, preterm labor, vaginal microbiocenosis, *Candida* fungi, Zalain, antimycotic drugs

**For citing:** Kokoeva D.N., Medzidova M.K., Lomova N.A., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. Prevention of premature birth in pregnant women with vaginal candidiasis. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 7: 52-56. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-52-56>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**K**андидозный вульвовагинит – инфекционное поражение слизистой вульвы и влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

В настоящее время на территории РФ это заболевание занимает второе место среди всех инфекционных поражений вульвы и влагалища (30–45%), являясь одной из наиболее распространенных причин обращения женщин за медицинской помощью [1, 2]. За последние годы во всем мире продолжает отмечаться неуклонный рост заболеваемости [3].

В период гестации, по данным разных авторов, частота выявления грибов рода *Candida* составляет 30–40% случаев. Увеличиваясь накануне родоразрешения, этот показатель может достигать 45–50% [4, 5]. Столь высокая частота вагинального кандидоза в период гестации обусловлена изменением гормонального баланса. На фоне увеличения уровня эстрогенов и прогестерона происходит изменение адгезивных свойств эпителиоцитов влагалища. Гиперэстрогенемия приводит к повышенной пролиферации клеток влагалищного эпителия и увеличению содержания в них гликогена, при расщеплении которого образуется глюкоза – прекрасный субстрат для размножения грибов [6, 7]. Различают три клинические формы генитального кандидоза: бессимптомную колонизацию, острый урогенитальный кандидоз, хронический (рецидивирующий) урогенитальный кандидоз. Бессимптомная колонизация характеризуется отсутствием жалоб на фоне обнаружения при микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища почекующихся форм дрожжеподобных грибов (<10<sup>2</sup> КОЕ/мл) при отсутствии в большинстве случаев псевдомицелия. Острая форма вагинального

кандидоза характеризуется ярко выраженной воспалительной картиной: гиперемией, отеком, высыпаниями в виде везикул на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища. Длительность острой формы кандидоза не превышает двух месяцев. При течении процесса более двух месяцев диагностируется хроническая форма вагинального кандидоза. Диагноз рецидивирующего вагинального кандидоза ставится в тех случаях, когда в течение одного года регистрируется 4 и более клинически выраженных эпизодов этого заболевания.

Вагинальный кандидоз в период беременности ассоциируется с самопроизвольными выкидышами, преждевременным разрывом плодных оболочек, преждевременными родами, рождением маловесных детей [8, 9]. Беременные и родильницы с вагинальным кандидозом могут быть источником как внутриутробного, так и постнатального инфицирования новорожденных [10]. Частота кандидоза среди новорожденных за последние 20 лет возросла с 1,9 до 15,6% [11]. Учитывая потенциальный риск реализации преждевременных родов при грибковой инвазии на уровне нижних отделов репродуктивного тракта беременной женщины с последующим поражением нижнего полюса плодных мембранных, особый интерес представляет поиск новых возможностей профилактики и терапии кандидозного вульвовагинита в период гестации.

По данным зарубежной и отечественной литературы, при изучении видового состава бактерий кандидозный вульвовагинит у беременных с угрожающими ПР встречается в 30% случаев.

Общеизвестно, что при беременности значительно снижены как системные, так и местные факторы иммунной

защиты, что может провоцировать рецидивирующе течение данного состояния.

Грибы рода *Candida* относятся к условно-патогенным микроорганизмам и обитают на кожных покровах и слизистых оболочках здоровых людей в качестве сапрофитов. В слизистых репродуктивного тракта отмечается выраженная экспрессия факторов врожденного иммунитета. Отмечается постоянное взаимодействие факторов локальной защиты и условно-патогенной микробиоты влагалища [12]. Компоненты врожденного и приобретенного иммунитета представлены гуморальными и клеточными факторами. Действие клеток врожденного иммунного ответа реализуется путем фагоцитоза, цитолиза, посредством распознавания патогенов и поддержания микробиоценоза. Врожденный иммунитет кожи включает антимикробные пептиды, известные как кателицидины и  $\beta$ -дефенсины [13]. Клеточный иммунитет обеспечивается мононуклеарными клетками и Т-лимфоцитами, которые осуществляют основную защитную функцию организма при кандидозе слизистых [14].

Между различными представителями нормальной микрофлоры влагалища и клетками влагалищного эпителия отмечается тесное взаимодействие. При кандидозе в организме беременной женщины устанавливается динамическое равновесие между грибами, которые не могут проникнуть в более глубокие слои слизистой оболочки, и макроорганизмом, сдерживающим их проникновение, но не способным полностью элиминировать возбудителя. Колебания этого равновесия приводят к обострению заболевания, ремиссии либо выздоровлению [15].

В развитии кандидозной инфекции различают следующие этапы: адгезия грибов к поверхности слизистой оболочки, колонизация грибами слизистой оболочки, инвазия в эпителий, преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки, попадание в соединительную ткань собственной пластинки, преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов, проникновение в сосуды и гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем [16].

На сегодняшний день установлено, что перенесенная локальная инфекционно-воспалительная реакция во влагалище в конце третьего триместра существенно увеличивает риск реализации ПР, приводя к срыву компенсаторных механизмов иммунологической защиты и ослаблению барьерной функции слизистой влагалища [17]. Последовательность развития восходящего пути инфицирования выглядит следующим образом: вульвовагинит и цервицит – инфицирование амниотической жидкости – поражение эпителия околоплодного пространства – мембранит – амнионит хориальной пластинки – преждевременный разрыв плодных оболочек – ПР. При микробиологическом обследовании нижнего отдела репродуктивного тракта беременных, входящих в группу высокого риска реализации ПР, видовой состав микрофлоры мочеполовых путей женщин и микроорганизмов, выделенных от их новорожденных детей, был сходным [18].

Вышесказанное указывает на необходимость поиска новых путей терапии специфических вульвовагинитов в период беременности. Своевременная санация нижних отделов репродуктивного тракта в третьем триместре беремен-

ности лекарственными препаратами с высокой терапевтической эффективностью должна быть включена в комплекс профилактических мероприятий по борьбе с ПР.

Эпидемиологические исследования по потреблению лекарственных средств в нашей стране при беременности единичны. На сегодняшний день подход к применению антиинфекционных средств при беременности является дискуссионным и должен решаться на принципах доказательной медицины.

Одним из препаратов, заслуживающих внимания практикующих врачей акушеров-гинекологов, является препарат фирмы Egis (Венгрия) Залаин (сертаконазола нитрат). Противогрибковый препарат, производное имидазола и бензотиофена. В терапевтических дозах оказывает fungistaticкое и fungicidное действие. Механизм действия заключается в угнетении синтеза эргостерола и увеличении проницаемости клеточной мембранны гриба, что приводит к лизису клетки гриба.

Препарат обладает широким спектром терапевтического действия. Активен в отношении *Candida* spp. (*albicans* и *non-albicans*). Обладает также антибактериальной активностью в отношении грамположительных бактерий (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.) [18, 19].

Залаин выпускается в виде вагинальных свечей по 300 мг №1 в упаковке. Препарат применяют однократно. 1 вагинальный суппозиторий вводят глубоко во влагалище лежа на спине, перед сном. В случае сохранения клинических симптомов возможно повторное применение препарата через 7 дней.

Целью нашего исследования стала оценка клинической эффективности препарата Залаин в терапии острого кандидозного вульвовагинита у беременных.

В исследование включались беременные со сроком гестации 28 и более недель с острым кандидозным вульвовагинитом (длительность заболевания – не более 4 недель с наличием клинических симптомов, подтвержденных результатами микроскопического и микробиологического исследований). Все беременные были включены в исследование по обращаемости, посетили прием не менее 6 раз. Всего в исследование было включено 50 беременных женщин, однако в ходе работы 7 пациенток были исключены ввиду их неявки для проведения контрольного микробиологического анализа. Из 43 беременных, вошедших в исследование, данные исхода родов получены у 36 человек. Всем беременным проводили оценку состояния шейки матки и выполняли рутинное УЗИ плода и органов малого таза с использованием абдоминального и вагинального датчиков.

Критерии исключения:

- со сроком гестации менее 28 недель;
- терапия противогрибковыми средствами на момент обращения;
- аллергия на компоненты препарата;
- инфекционные вульвовагиниты смешанной этиологии.

У всех больных проводили: гинекологический осмотр; микроскопическое исследование влагалищного отделяемого в нативных и окрашенных препаратах (по Граму); бактериологическое исследование – посев вагинального

отделяемого для определения родовой и видовой принадлежности возбудителя (стандартизованная система), а также степени колонизации в КОЕ/мл.

Для лечения острого вагинального кандидоза при беременности использовали по 1 свече Залаину 300 мг однократно.

Эффективность терапии Залаином оценивали через 7 и 28 дней после окончания лечения на основании клинических данных и результатов лабораторных исследований.

Критерии оценки клинической и микробиологической эффективности терапии Залаином включали полное клиническое выздоровление и микологическую санацию. При уменьшении степени колонизации кандидами в 2 раза и более, по данным культурального исследования, беременные относились к «группе улучшения», при сохранении положительного результата культурального исследования – к «группе отсутствия эффекта».

У всех больных микроскопическое исследование влагалищного отделяемого выявило значительное количество нитей дрожжеподобных грибов, псевдомицелия, почекующихся форм грибов рода *Candida*, эпителиальных клеток, лейкоцитов (от 20 до степени «покрывают все поле зрения»). Наряду с кандидами, у 66,3% пациенток в мазках были обнаружены кокковые, у 33,7% – палочковидные и кокковые формы бактерий.

При бактериологическом исследовании у 95% пациенток степень колонизации составила  $10^3$  КОЕ/мл, у 5% –  $10^4$  КОЕ/мл.

Оценка терапевтического эффекта и микробиологической эффективности препарата Залаин через 7 дней от начала терапии кандидозного вульвовагинита показала, что полное клиническое выздоровление и микологическая санация наступили у 30 (69,8%) пациенток, улучшение отмечено у 13 (30,2%) больных.

После окончания курса лечения при микроскопическом исследовании влагалищного отделяемого только у 4 пациенток выявлены в небольшом количестве почекующиеся формы дрожжеподобных грибов, при бактериологическом исследовании степень колонизации составила  $<10^2$  КОЕ/мл.

Оценка терапевтического эффекта и микробиологической эффективности препарата Залаин через 28 дней от начала терапии кандидозного вульвовагинита показала, что полное клиническое выздоровление и микологическая санация наблюдались у 38 (88,4%) пациенток, улучшение – у 4 (9,3%). У одной пациентки (2,3%) возник рецидив, при культуральном исследовании повторно выделены *C. glabrata* + *C. parapsilosis*.

Переносимость у всех больных была оценена как отличная.

У 36 пациенток, включенных в исследование, были оценены исходы беременности. Беременные были родоразрешены в сроках от 37,5 до 40,3 недель беременности. Все новорожденные после рождения прошли стандартное обследование, которое не выявило никаких отклонений. Анализ течения послеродового периода показал отсутствие достоверно значимых гнойно-воспалительных осложнений у всех пациенток, прошедших санацию родовых путей препаратом Залаин в среднем за 4–6 недель до родоразрешения.

# ЗАЛАИН®

ПРОЩАЙСЯ  
С МОЛОЧНИЦЕЙ  
ЛЕГКО!

1 СВЕЧА  
НА КУРС  
ЛЕЧЕНИЯ  
МОЛОЧНИЦЫ<sup>1</sup>

ZAL-CONS-1-17  
РЕКЛАМА



- ВСЕГО 1 СВЕЧА ЗАЛАИН®  
НА КУРС ЛЕЧЕНИЯ МОЛОЧНИЦЫ<sup>1</sup>  
РУ: ЛС-000021 ОТ 18.01.2010



- ЗАЛАИН® КРЕМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАРТНЕРА<sup>1,2,3</sup>  
РУ: П N015678/01 ОТ 20.03.2009

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЗАЛАИН® свечи
2. Инструкция по медицинскому применению препарата ЗАЛАИН® крем
3. Гуля М.О. КРЕМ ЗАЛАИН В ТЕРАПИИ ГРИБКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ//  
Материалы Всероссийской 67-ой итоговой студенческой научной конференции  
им. Н.И. Пирогова.-Томск, 21-23 апреля 2008 г. – С. 234-236.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО  
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ  
ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая потенциальный риск реализации преждевременных родов при грибковой инвазии на уровне нижних отделов репродуктивного тракта беременной женщины, особый интерес представляет поиск комплекса профилактических мер и своевременной терапии кандидозного вульвовагинита в период гестации.

Несмотря на большое количество существующих на сегодняшний день методов лечения, заболеваемость кандидозом не имеет тенденции к снижению и ставит вопрос о необходимости поиска препаратов, обладающих высокой фармакологической активностью и отвечающих требованиям к лекарственным средствам, применяемым у беременных.

Одним из эффективных препаратов для местного лечения острого вагинального кандидоза у беременных является препарат Залаин. Отсутствие системной абсорбции при интравагинальном применении препарата Залаин минимизирует риск побочных эффектов. Простота и удобство использования, минимальная частота выработки резистентности к препарату позволяют рекомендовать Залаин для лечения кандидозных вульвовагинитов в третьем триместре беременности.

Проведенное нами исследование показало высокую эффективность препарата Залаин при лечении кандидоз-

ного вульвовагинита среди беременных. У 88,4% пациенток через 1 мес. после терапии полностью исчезли клинические симптомы заболевания, не было зарегистрировано ни одного случая преждевременных родов. Результаты лечения сохранялись и в послеродовом периоде, обеспечивая отсутствие гноино-воспалительных осложнений у всех пациенток, включенных в исследование.

Интравагинальное применение препарата Залаин способствует снижению системной абсорбции и отличается практически полным отсутствием побочных эффектов. Залаин может выступать в качестве препарата выбора в лечении кандидозного вульвовагинита в третьем триместре беременности в клинической практике врача акушера-гинеколога.

Таким образом, своевременное выявление и лечение беременных женщин с кандидозным вульвовагинитом является эффективным методом профилактики преждевременных родов.

Несмотря на широкое применение антимикотических препаратов в отношении нарушения микробиоценоза влагалища, нет единого взгляда на тактику ведения пациенток с данной патологией, что диктует необходимость дальнейших исследований и поиска новых лечебно-профилактических мероприятий в отношении санации репродуктивного тракта.



Поступила/Received 18.01.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chew S.Y., Than L.T. Vulvovaginal candidosis: contemporary challenges and the future of prophylactic and therapeutic approaches. *Mycoses*. 2016 May;59(5):262-73. doi: 10.1111/myc.12455.
- Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T., Henriques M., Azevedo J., Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol.* 2016 Nov;42(6):905-27. doi: 10.3109/1040841X.2015.1091805.
- Paladine H.L., Desai U.A. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2018 Mar 1;97(5):321-329.
- Стрижаков А.Н., Белоцерковцева Л.Д., Буданов П.В. Системный подход к выбору клинического решения при вульвовагинальных инфекциях. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014;13(1):60-66. [Strizhakov A.N., Belotserkovtseva L.D., Budanov P.V. A systematic approach to choosing a clinical solution for vulvovaginal infections. *Voprosy Ginekologii, Akusherstvo i Perinatologii.* 2014;13(1):60-66.] (In Russ).
- Novakov Mikic A., Stojic S. Study results on the use of different therapies for the treatment of vaginitis in hospitalized pregnant women. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Feb 5.
- Khan M., Ahmed J., Gul A., Ikram A., Lalani F.K. Antifungal susceptibility testing of vulvovaginal Candida species among women attending antenatal clinic in tertiary care hospitals of Peshawar. *Infect Drug Resist.* 2018 Mar 28;11:447-456. doi: 10.2147/IDR.S153116.
- Mtibaa L., Fakhfakh N., Kallel A., Belhadj S., Belhaj Salah N., Bada N., Kallel K. Vulvovaginal candidiasis: Etiology, symptomatology and risk factors. *J Mycol Med.* 2017 Jun;27(2):153-158. doi: 10.1016/j.mycmed.2017.01.003.
- Mucci M.J., Cuestas M.L., Cervetto M.M., Landaburu M.F., Mujica M.T. A prospective observational study of vulvovaginitis in pregnant women in Argentina, with special reference to candidiasis. *Mycoses.* 2016 Jul;59(7):429-35. doi: 10.1111/myc.12490.
- Tellapragada C., Eshwara V.K., Bhat P., Kamath A., Aletty S., Mukhopadhyay C. Screening of vulvovaginal infections during pregnancy in resource constrained settings: Implications on preterm delivery. *J Infect Public Health.* 2017 Jul-Aug;10(4):431-437. doi: 10.1016/j.jiph.2016.06.003.
- Zisova L.G., Chokoeva A.A., Amaliev G.I., Petleshkova P.V., Miteva-Katrandzhieva T.M., Krasteva M.B., Uchikova E.H., Kouzmanov A.H., Ivanova Z.V. Vulvovaginal Candidiasis in Pregnant Women and its Importance for Candida Colonization of Newborns. *Folia Med (Plovdiv).* 2016 Apr-Jun;58(2):108-14. doi: 10.1515/folmed-2016-0018.
- Rotem R., Fishman B., Daniel S., Koren G., Lunenfeld E., Levy A. Risk of major congenital malformations following first-trimester exposure to vaginal azoles used for treating vulvovaginal candidiasis: a population-based retrospective cohort study. *BJOG.* 2018 Nov;125(12):1550-1556. doi: 10.1111/1471-0528.15293. Epub 2018 Jun 25.
- Прилепская В.Н., Межевитина Е.А., Абакарова П.Р., Бровкина Т.В., Погосян Ш.М. Лечение вульвовагинитов и вагинозов: клинико-лабораторная эффективность. *Гинекология.* 2013;15(4):4-9. [Prilepskaya V.N., Mezhevitina E.A., Abakarova P.R., Brovkinina TV., Pogosyan Sh.M. Treatment of vulvovaginitis and vaginosis: clinical and laboratory efficacy. *Ginekologiya.* 2013;15(4):4-9.] (In Russ).
- Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Додова Е.Г., Гасanova Г.Ф. Современные аспекты комбинированной антибактериальной терапии неспецифического вагинита и цервицита (результаты неинтенционного исследования BALANCE\*). *Акушерство и гинекология.* 2015;8:1-8. [Apolikhina I.A., Gorbunova E.A., Dodova E.G., Gasanova G.F. Current aspects of combination antibiotic therapy for nonspecific vaginitis and cervicitis (results of the non-interventional BALANCE\* study). *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2015;8:1-8.] (In Russ).
- Сухих Г.Т., Трофимов Д.Ю., Буренская О.В., Байрамова Г.Р., Непша О.С., Донников А.Е., Дуринян Э.Р., Бирюкова А.М. Профиль экспрессии цитокинов в вагинальных мазках женщин репродуктивного возраста при неспецифическом вагините и бактериальном вагинозе. *Акушерство и гинекология.* 2011;7:2:33-38. [Sukhikh G.T., Trofimov D.Yu., Buremskaya O.V., Bayramova G.R., Nepsha O.S., Donnikov A.E., Durinyan E.R., Biryukova A.M. Cytokines expression profile in the vaginal smears of reproductive age women in non-specific vaginitis and bacterial vaginosis. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2011;7:2:33-38.] (In Russ).
- Стрижаков А.Н., Буданов П.В. Лечение вульвовагинальных инфекций с позиций доказательной медицины. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2015;14(1):69-74. [Strizhakov A.N., Budanov P.V. Treatment of vulvovaginal infections from the perspective of evidence-based medicine. *Voprosy Ginekologii, Akusherstvo i Perinatologii.* 2015;14(1):69-74.] (In Russ).
- Yu F., Tang Y.T., Hu Z.Q., Lin X.N. Analysis of the Vaginal Microecological Status and Genital Tract Infection Characteristics of 751 Pregnant Women. *Med Sci Monit.* 2018 Aug 1;24:5338-5345. doi: 10.12659/MSM.909051.
- Grigsby P.L. et al. Choriodecidual inflammation: a harbinger of the preterm labor syndrome. *Reprod Sci.* 2010;17(1):85-94.
- Veleminsky MJ. et al. Relationship of amniotic-type placenta inflammation to pPROM, PROM and risk of early onset neonatal sepsis. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008;29(4):447-450.
- Shah R., Verma P.K. Therapeutic importance of synthetic thiophene. *Chem Cent J.* 2018 Dec 19;12(1):137. doi: 10.1186/s13065-018-0511-5.



Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ

Г.Т. Сухих



Заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ

В.Н. Прилепская



## XXV ЮБИЛЕЙНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ и специализированной выставочной экспозицией

# Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы

**Москва  
2–4 апреля  
2019 года**



### Организаторы Конгресса:

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

### при участии

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



### Место проведения:

**Москва**  
**ул. Академика Опарина, д.4**  
ФГБУ «НМИЦ АГП  
им. В.И. Кулакова»  
Минздрава России



### Стоимость и условия участия

Подробная  
информация на сайте  
[www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)



**М+Э МЕДИ Экспо**

Конгресс-оператор:  
ООО «МЕДИ Экспо»

Тел.: +7 (495) 721-88-66

### Основные научные и клинические направления Конгресса:

- Амбулаторно-поликлиническая служба в охране здоровья населения, новые направления, достижения и перспективы
- Стандарты, протоколы, рекомендации по оказанию акушерско-гинекологической помощи
- Вопросы повышения доступности и качества медицинской помощи женщинам и детям
- Аборты: правовые, социальные, медицинские аспекты, профилактика абортов и ихсложнений
- Репродуктивное здоровье женщин различного возраста: от менархе до менопаузы
- Патология репродуктивной системы у подростков
- Аменорея, олигоменорея
- Синдром поликистозных яичников: от диагностики к современной эффективной терапии
- Синдром гиперпролактинемии
- Современные возможности патогенетической терапии маточных кровотечений
- Проблема пре- и постменопаузы. Взгляд экспертов
- Климатический синдром. Современное состояние проблемы
- Постменопаузальный остеопороз
- Жировой обмен, метаболический синдром и репродуктивное здоровье
- Проблемы углеводного обмена в акушерско-гинекологической практике и их решение
- Патология щитовидной железы в практике акушера-гинеколога
- Эндокринные аспекты заболеваний молочных желез
- Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия
- Актуальные проблемы гинекологии
- Гормонотерапия и гормонопрофилактика – современные достижения
- Новое в контрацепции
- Мужская контрацепция
- Современные достижения и перспективы в развитии контрацепции
- Генитальные инфекции с позиции клиники, молекулярной биологии и морфологии
- Генитоуринарный синдром – междисциплинарная проблема
- Папилломавирусная инфекция – с позиций гинеколога, иммунолога, вирусолога, онколога
- Заболевания шейки матки у женщин различного возраста: диагностика, лечение, профилактика
- Новые стратегии цервикального скрининга
- Новое в диагностике и лечении заболеваний шейки матки
- Актуальные и спорные проблемы акушерства
- Болезни эндокринной системы и беременность (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы)
- Беременность и роды у женщин групп высокого риска
- Аутоиммунные заболевания и их влияние на течение и исход родов
- Невынашивание беременности: современные тенденции, стандарты, протоколы
- Презклампсия: прогнозирование, ранняя диагностика, тактика ведения
- Вопросы андрологии, урогинекологии, сексологии – рекомендации специалистов на стыке дисциплин
- Заболевания молочных желез: профилактика, диагностика, лечение достижения и перспективы
- Физиотерапия. Современные методы
- Современные направления ультразвуковой и функциональной диагностики в акушерско-гинекологической практике
- Эстетическая гинекология
- Амбулаторная хирургия

Реклама

### Контакты:

#### Руководитель научной программы

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

#### Регистрация участников и получение тезисов

Сизова Мария  
[reg@mediexpo.ru](mailto:reg@mediexpo.ru)  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)  
моб.: +7 (929) 646-51-66

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

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

#### Участие в выставке

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

#### Аkkредитация СМИ

Хубларов Дмитрий  
[r@mediexpo.ru](mailto:r@mediexpo.ru)  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)  
моб.: +7 (968) 599-41-74

# Современные подходы в лечении послеродовых гнойно-септических заболеваний

**Н.Ю. ИВАННИКОВ<sup>1,2</sup>, А.Е. МИТИЧКИН<sup>1</sup>, В.И. ДИМИТРОВА<sup>1</sup>, О.А. СЛЮСАРЕВА<sup>1</sup>, С.А. ХЛЫНОВА<sup>2</sup>, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105187, Россия, г. Москва, ул. Фортунатовская, д. 1

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

## Информация об авторах:

**Иванников Николай Юрьевич** – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7(903) 136-99-69; e-mail: ivannikov@indox.ru

**Митичкин Александр Евгеньевич** – профессор, д.м.н., главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева

Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7(495) 366-77-19; e-mail: gkb36@zdrav.mos.ru

**Димитрова Валентина Ивановна** – к.м.н., заведующая гинекологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7(916) 200-51-91; e-mail: dimitrovav@mail.ru

**Слюсарева Ольга Александровна** – к.м.н., врач акушер-гинеколог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (905) 706-03-03; e-mail: Lelechka.86@mail.ru

**Хлынова Светлана Анатольевна** – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинеко-

логии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(926) 280-63-67; e-mail: doc-khlinova@mail.ru

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(903) 722-63-99; e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

## РЕЗЮМЕ

В когортном проспективном сравнительном исследовании усовершенствована тактика ведения пациенток с различными формами гнойно-септических заболеваний (ГСЗ). В исследование были включены 276 женщин, поступивших в гинекологический стационар с ГСЗ с 01.01.2014 по 31.12.2016. По клиническому течению, тактике ведения, исходу пациенток разделили на две когорты, соответствующие клиническим формам ГСЗ: неосложненные и осложненные. У пациенток обеих групп оценивали жалобы, течение беременности и родов, время манифестиации заболевания, клиническую картину, лабораторные показатели. В результате исследования разработан алгоритм ведения пациенток с ГСЗ, включающий санацию очага инфекции, адекватную антибактериальную терапию в зависимости от вида возбудителя, инфузционную и антикоагулянтную терапию, лечение вагинита. Разработанный алгоритм ведения пациенток с различными формами послеродовых ГСЗ позволил у всех 276 (100%) участниц сохранить репродуктивную функцию и избежать ранних послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** эндометрит, гнойно-септические заболевания, сепсис, акушерский перитонит, несостоятельность швов на матке, бензидамина гидрохлорид

**Для цитирования:** Иванников Н.Ю., Митичкин А.Е., Димитрова В.И., Слюсарева О.А., Хлынова С.А., Доброхотова Ю.Э. Современные подходы в лечении послеродовых гнойно-септических заболеваний. Медицинский совет. 2019; 7: 58-69. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-58-69>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Modern approaches to the treatment of postpartum purulent-septic diseases

**Nikolai Yu. IVANNIKOV<sup>1,2</sup>, Alexander E. MITICHKIN<sup>1</sup>, Valentina I. DIMITROVA<sup>1</sup>, Olga A. SLYUSAREVA<sup>1</sup>, Svetlana A. KHLINOVA<sup>2</sup>, Yulia E. DOBROKHOLOTOVA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> State Budgetary Healthcare Institution of Moscow "Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow": 105187, Russia, Moscow, Fortunatovskaya Str., 1

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

**Author credentials:**

**Ivannikov Nikolai Yurievich** – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Obstetrics and Gynaecology of General Medicine Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Deputy Chief Medical Officer for Obstetric and Gynecological Care, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow city «Inozemtsev City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health»; Tel.: +7(903) 136-99-69; e-mail: ivannikov@inbox.ru

**Mitichkin Alexander Evgenievich** – Cand. of Sci. (Med.), Chief Medical Officer of State Budgetary Healthcare Institution of Moscow city «Inozemtsev City Clinical Hospital of the Moscow Department

of Health»; Tel.: +7(495) 366-77-19; e-mail: gkb36@zdrav.mos.ru

**Dimitrova Valentina Ivanovna** – Cand. of Sci.(Med.), Head of Gynecological Department, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Inozemtsev City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health»; Tel.: +7(916) 200-51-91; e-mail: dimitrovav@mail.ru

**Slyusareva Olga Aleksandrovna** – Cand. of Sci.(Med.), an obstetrician-gynecologist, «Inozemtsev Moscow City Clinical Hospital, State Budgetary Health Care Institution of the Moscow Department of Health»; Tel.: +7 (905) 706-03-03; e-mail: Lelechka.86@mail.ru

**Khlynova Svetlana Anatolyevna** – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor,

Chair of Obstetrics and Gynaecology of General Medicine Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(926) 280-63-67; e-mail: doc-khlinova@mail.ru

**Dobrokhotova Julia Eduardovna** – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of RF, Head of Chair of Obstetrics and Gynaecology of General Medicine Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(903) 722-63-99; e-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru

**ABSTRACT**

The cohort prospective comparative study showed improvement of the management of patients with various forms of purulent-septic diseases (PSD). The study included 276 women with PSD admitted to the gynecological hospital from January 1, 2014 to December 31, 2016. The patients were divided into two cohorts depending on the clinical course, management, and outcomes, which corresponded to the clinical forms of PSD: uncomplicated and complicated. The parameters that were evaluated in patients in both groups included complaints, pregnancy course and childbirth, duration of manifestations of the disease, the clinical picture, laboratory parameters. The study resulted in the development of an algorithm for management of patients with PSD including lavage of the site of infection, adequate antibiotic therapy depending on the type of pathogen, infusion and anticoagulant therapy, and treatment of vaginitis. The developed algorithm for management of patients with various forms of postpartum PSD allowed all 276 (100%) participants to preserve reproductive function and avoid early postoperative complications.

**Keywords:** endometritis, purulent-septic diseases, sepsis, obstetric peritonitis, failure of cervical stitches, benzodamine hydrochloride

**For citing:** Ivannikov N.Yu., Mitichkin A.E., Dimitrova V.I., Slyusareva O.A., Khlynova S.A., Dobrokhotova Yu.E. Modern approaches to the treatment of postpartum purulent-septic diseases *Meditinsky Sovet*. 2019; 7: 58-69. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-58-69>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**П**ослеродовые гнойно-септические заболевания (ГСЗ) являются одной из актуальных проблем современного акушерства вследствие их высокой распространенности, отсутствия тенденции к снижению их частоты. Они стойко занимают в течение последних 10 лет 4-е место в структуре причин материнской смертности в мире [1, 2]. По данным Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ), в столице от инфекционных осложнений погибла 1 пациентка в 2013 г.; 3 – в 2014 г.; ни одной – в 2015 г. и 1 пациентка – в 2016 г. [3].

В последние десятилетия во всем мире отмечается стойкая тенденция к росту распространенности абдоминального родоразрешения, обусловленная перинатальной направленностью акушерства [4]. В Москве также наблюдается ежегодный рост удельного веса кесарева сечения: так, в 2000 г. его доля составляла 16% от общего числа родов, в 2010 г. – 22%, а к 2013 г. выросла до 24,2%;

в 2014 г. – 24,9%, но в 2015 г. отмечается незначительное снижение – 24,5%, которое сохранилось и в 2016 г., 24,6% за счет увеличения числа родов, хотя абсолютные цифры свидетельствуют о росте общего числа операций кесарева сечения на 900 женщин, что связано с общемировой тенденцией [3].

Сейчас перечень показаний к кесареву сечению из константы превратился в переменную, что особенно заметно по так называемым относительным показаниям. Возникает «эффект домино», когда наличие одного рубца на матке побуждает к оперативному родоразрешению в последующем, потому что на сегодняшний день основным показанием к операции кесарева сечения как в Москве, так и в мире является рубец на матке [3, 4]. Современные реалии таковы, что у 25% женщин кесарево сечение производится необоснованно, что в последующем приведет к еще большему увеличению распространенности абдоминального родоразрешения [1].

В свою очередь, высокая частота выполнения абдоминального родоразрешения обусловила увеличение количества и тяжести послеоперационных инфекционных осложнений [5].

Как любое хирургическое вмешательство, кесарево сечение сопряжено с различного рода осложнениями, среди которых превалируют воспалительные процессы. Несмотря на совершенствование техники операции, использование современных шовных материалов и антибактериальных препаратов, кесарево сечение остается сложной операцией и создает дополнительный риск для возникновения послеродовых послеоперационных осложнений [5, 6].

Поэтому риск развития гноино-воспалительных заболеваний после кесарева сечения в 20 раз выше, чем при естественных родах [5–8]. Известно, что увеличение доли абдоминального родоразрешения на 1% повышает частоту развития послеродовых гноино-септических осложнений в 2 раза. Материнская смертность после кесарева сечения, особенно повторного, в 4 раза выше, чем после родов *per vias naturales* [1, 5]. Причин формирования несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения достаточно много: интраоперационные кровотечения, ранение соседних органов, неправильно выбранный метод операции, послеоперационные осложнения (гематолохиометра, эндометрит) [9, 10].

Послеродовой эндометрит является основной причиной неполноценного рубца на матке и генерализации инфекции. Формирование всех последующих гноиных

осложнений в послеродовом периоде – следствие прогрессирующего эндометрита. Частота эндометрита после самопроизвольных родов в среднем составляет 2–5%, после кесарева сечения – 10–30% [11, 12]. Инфекционный процесс в матке после оперативного родоразрешения отличается тяжелым и длительным течением, сопровождается воспалительными изменениями шва на матке и его несостоятельностью, развитием перитонита и генерализацией инфекции [13].

Распространенность тяжелых осложнений эндометрита, к числу которых относят перитонит, тазовые абсцессы, сепсис, – менее 2%, но именно на их долю приходится значительное количество случаев материнской смертности [5, 11].

Одним из наиболее грозных гноино-септических осложнений, сопровождающихся высокой смертностью (15–40%), является акушерский перитонит. По данным ДЗМ, в 2012 г. зарегистрированы 5 случаев акушерского перитонита, в 2013 г. – 6, в 2014 г. – 4, в 2015 и 2016 гг. – по 11 [3]. Причиной акушерского перитонита в 98% случаев становится осложнение кесарева сечения, в 1–2% – обострение воспалительного процесса придатков матки. Инфицирование брюшины, приводящее к развитию акушерского перитонита после кесарева сечения, происходит тремя путями: в 30% случаев инфицированное содержимое полости матки попадает в брюшную полость во время операции, в 15% случаев кишечная микрофлора проникает в брюшную полость на фоне послеоперационного пареза кишечника, в 55% случаев инфицирование брюшной полости возникает при несостоятельности шва

● **Таблица 1.** Медико-социальная характеристика пациенток

● **Table 1.** Medical and social characteristics of patients

Параметры	Первая группа			Вторая группа	
	подгруппа 1 (n = 198)	подгруппа 2 (n = 61)	подгруппа 3 (n = 6)	подгруппа 1 (n = 10)	подгруппа 2 (n = 1)
Возраст, годы (M ± m)	30,0 ± 3,2	27,0 ± 2,1	24,0 ± 1,8	25,0 ± 2,1	28,0
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (M ± m)	23,2 ± 3,2	24,0 ± 3,8	25,0 ± 2,2	23,4 ± 2,2	24,5
Возраст менархе, годы (M ± m)	14,0 ± 1,2	15,0 ± 1,8	13,0 ± 0,8	13,0 ± 1,2	14,0
Возраст начала половой жизни, годы (M ± m)	20,0 ± 4,2	21,0 ± 2,2	22,0 ± 1,2	20,0 ± 2,8	24,0
Менструальная функция, n (%): не нарушена нарушена	131 (66,2) 67 (33,8)	40 (65,6) 21 (34,4)	5 (83,3) 1 (16,7)	8 (80,0) 2 (20,0)	– 1 (100,0)
Первородящие Исходы предыдущих беременностей, n (%): роды артифициальные abortiones выкидыши внemаточная беременность	6(3,0)	22(36,1)	4(66,6)	7(70,0)	1(100,0)
Гинекологические заболевания, n (%)	80 (40,4)	25 (41,0)	2 (33,4)	5 (50,0)	–
Хирургические вмешательства на органах малого таза, n (%)	25 (12,6)	9 (14,7)	0	2 (20,0)	1 (100,0)
Соматические заболевания, n (%)	39 (19,7)	18 (29,5)	1 (16,7)	1 (10,0)	–

на матке на фоне эндометрита. Несостоятельность шва на матке, в свою очередь, у 70% женщин связана с неправильным наложением шва на матку, неполноценным гемостазом во время операции с образованием гематомы послеоперационного шва, к которой присоединяется инфекция, и лишь у 30% – с репаративными возможностями организма [5, 12, 14–16].

Течение сепсиса и септического шока в акушерстве сопровождается меньшей летальностью, чем у других категорий пациентов (в акушерстве – до 28%, у небеременных женщин – 20–50%). Этому способствуют такие факторы, как более молодой возраст, менее отягощенный преморбидный фон, расположение первичного очага инфекции в полости таза – доступной зоне для диагностических и хирургических вмешательств, чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам широкого спектра действия.

При рассмотрении вопроса о тяжелом сепсисе и септическом шоке в акушерстве особое внимание следует уделять современным критериям постановки диагноза. Необходимо помнить, что при развитии этих тяжелейших осложнений речь идет не просто о клинике, например, послеродового эндометрита – локальном гнойном очаге, а о системном поражении, и очень часто традиционные симптомы (увеличение размеров матки, гнойные выделения) могут просто отсутствовать. Положительные бактериологические пробы выявляются всего в 58% клинических наблюдений, и на них в первые часы оказания помощи нельзя рассчитывать. Проводимая терапия основного заболевания также может слаживать оструту проявления некоторых симптомов. Именно на этапе своевременной постановки диагноза и санации очага инфекции происходит большинство ошибок, имеющих фатальные последствия. Системные проявления вплоть до развития полиорганной недостаточности и шока могут значительно опережать локальные симптомы гноиного очага, и без учета современных критериев постановки диагноза невозможно адекватное оказание помощи данной категории пациенток [17].

Отличительной особенностью современного оперативного акушерства является снижение частоты перитонита и сепсиса, зарегистрированных в послеродовом периоде. Несмотря на все профилактические мероприятия, нет тенденции к снижению частоты эндометрита, который в современных условиях имеет торpidное течение с невыраженной клинической симптоматикой, что побуждает к углубленному изучению методов диагностики и адекватного лечения, чтобы избежать перехода в тяжелые формы ГСЗ.

**Цель исследования:** усовершенствовать тактику ведения пациенток с различными формами ГСЗ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе гинекологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ» (главный врач – д.м.н., профессор А.Е. Митичкин). В когортное проспективное сравнительное исследование были включены 276 женщин, поступив-

ших в гинекологический стационар с ГСЗ с 01.01.2014 по 31.12.2016.

По клиническому течению, тактике ведения, исходу пациенток разделили на две группы, соответствующие клиническим формам ГСЗ: несложненные ( $n = 265$ ) и осложненные ( $n = 11$ ). Первая группа состояла из трех подгрупп: женщины с эндометритом после самопроизвольных родов ( $n = 198$ ), после оперативных родов ( $n = 61$ ) и после оперативных родов с частичной несостоятельностью швов на матке ( $n = 6$ ). Во вторую группу входили две подгруппы: 10 пациенток с перитонитом и одна с перитонитом и сепсисом.

У всех участниц проведены стандартные клинические, лабораторные и морфологические исследования.

Клинико-анамнестический метод – изучение акушерского анамнеза, особенности течения вагинальных и абдоминальных родов. У всех женщин оценивали соматический статус с использованием визуальных и физикальных методов.

Клиническое лабораторное обследование включало клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмму, определение группы крови и резус-фактора, бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала, измерение уровня прокальцитонина (ПКТ), бактериологическое исследование выпота брюшной полости у прооперированных родильниц.

Инструментальное обследование: трансвагинальное и трансабдоминальное УЗИ малого таза, УЗИ брюшной полости, рентгенография органов брюшной полости, КТ и МРТ у родильниц с осложненными формами ГСЗ.

Материал для морфологического исследования (содержимое полости матки, рубцово-измененные фрагменты матки) забирался во время инвазивной диагностики и лечения и хирургических операций.

Данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ Statistica 12,0; SPSS. Использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии, стандартного отклонения, 95%-ного ДИ. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования были получены данные об анамнезе, особенности течения беременности, родов, послеродового периода. Выявлено время манифестиации заболевания в каждой группе, специфические и неспецифические клинические лабораторные показатели.

Диапазон возраста обследуемых родильниц от 22 до 35 лет при среднем значении  $26 \pm 3,1$  года. При анализе медико-социальной характеристики групп не выявлены статистически значимые различия в возрасте менархе, показателях, характеризующих менструальную функцию, в ИМТ, частоте гинекологических и соматических заболеваний, количестве беременностей и их исходах (табл. 1).

При анализе течения беременности у обследуемых родильниц выявлено, что в совокупности осложнения наблюдалась чаще у пациенток с неосложненными формами ГСЗ ( $p < 0,05$ ). Нарушения биоценоза влагалища чаще отмечались у пациенток с осложненными формами ГСЗ ( $90 \pm 4,0\%$ ), чем у женщин с неосложненными формами ( $64 \pm 7,0\%$ ) ( $p < 0,05$ ), причем каждой из второй группы родильнице назначалась антибактериальная терапия во время беременности (табл. 2).

Анализ течения родов показал, что у каждой третьей пациентки с неосложненными формами ГСЗ безводный промежуток превышал 15 часов, у 89,5% кесарево сечение производилось по экстренным показаниям. У 11 (100%) родильниц с осложненными формами ГСЗ безводный промежуток превышал 17 часов, кесарево сечение производилось при открытии маточного зева

8–10 см или 10 см, и в послеоперационном периоде 95% женщин назначались цефалоспорины I поколения (табл. 3).

Родильницы независимо от формы послеродовых ГСЗ поступали в гинекологический стационар с жалобами на тянувшие боли внизу живота, повышение температуры тела до  $38\text{--}39^\circ\text{C}$ , озноб, слабость, что свидетельствует о том, что специфических различий между неосложненными и осложненными формами не было.

Для клинической картины пациенток первой группы (с послеродовым эндометритом) были характерны начали на 4–12-е сутки после родов (в среднем на  $6,0 \pm 1,2$  суток, в зависимости от формы заболевания), повышение температуры тела до  $38\text{--}39^\circ\text{C}$ , слабость, тянувшие боли внизу живота. При вагинальном исследовании определялись замедленная инволюция матки, ее болезненность

● Таблица 2. Осложнения беременности у обследуемых пациенток, n (%)

● Table 2. Pregnancy complications in the examined patients, n (%)

Осложнения	Первая группа			Вторая группа	
	подгруппа 1 (n = 198)	подгруппа 2 (n = 61)	подгруппа 3 (n = 6)	подгруппа 1 (n = 10)	подгруппа 2 (n = 1)
Угроза прерывания беременности	20 (10,1)*	6 (9,8)*	0	1 (10,0)	-
Плацентарные нарушения	10 (5,1)	3 (4,9)	0	0	-
Многоводие	40 (20,2)*	5 (8,2)*	0	1 (10,0)	-
Гестационный пиелонефрит	8 (4,0)	2 (3,3)	1 (16,7)	0	-
Преэклампсия	35 (17,7)	24 (39,3)*	1 (16,7)	0	-
Бактериальный вагиноз	130 (65,7)*	31 (50,8)*	3 (50,0)*	9 (90,0)	1 (100,0)
Вульвовагинальный кандидоз	62 (31,3)*	23 (37,7)*	2 (33,4)*	7 (70,0)	-
Неспецифический вагинит	35 (17,7)*	27 (44,3)*	3 (50,0)*	9 (90,0)	-
Аэробный вагинит	22 (11,1)*	8 (13,1)*	1 (16,7)*	6 (60,0)	1 (100,0)

\* Отличия от второй группы статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

● Таблица 3. Особенности течения родов у обследуемых пациенток

● Table 3. Features of the course of labour in the examined patients

Параметры	Первая группа			Вторая группа	
	подгруппа 1 (n = 198)	подгруппа 2 (n = 61)	подгруппа 3 (n = 6)	подгруппа 1 (n = 10)	подгруппа 2 (n = 1)
Преждевременное излитие околоплодных вод, n (%)	66 (33,3)*	20 (32,8)*	6 (100,0)*	10 (100,0)	1 (100,0)
Длительность безводного промежутка ( $M \pm m$ ), ч	$13 \pm 2,6^*$	$15 \pm 3,1^*$	$16 \pm 2,1$	17	24
Плановое кесарево сечение, n (%)	-	7 (11,5)	-	-	-
Экстренное кесарево сечение, n (%)	-	54 (88,5)*	6 (100,0)	10 (100)	1 (100,0)
Открытие маточного зева при экстренном кесаревом сечении, см ( $M \pm m$ )	-	$4 \pm 1,2^*$	$5 \pm 0,8^*$	$9 \pm 1,0$	10

\* Отличия от второй группы статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

при пальпации, мутные выделения из половых путей с неприятным запахом.

Для родильниц с осложненными формами ГСЗ (с акушерским перитонитом) характерны неспецифические симптомы: гипертермия, тахикардия, боли внизу живота. Диспепсические симптомы (тошнота, рвота, понос) возникали в более поздние временные интервалы после операционного периода и в основном имели место при запоздалой диагностике и несвоевременно начатом лечении эндометрита. Диагностически значимые для своевременной постановки диагноза акушерского перитонита симптомы появлялись в более поздний период, чем в первой группе, и были выявлены у половины женщин: напряжение мышц живота – у  $50 \pm 6,0\%$ ; перитониальные симптомы – у  $50 \pm 6,0\%$ ; парез кишечника – у  $40 \pm 8,0\%$ . Первые симптомы акушерского перитонита у всех родильниц второй группы регистрировали в среднем на  $5,5 \pm 1,2$  суток после кесарева сечения. Диагноз же акушерского перитонита был установлен лишь на  $8,8 \pm 2,1$  суток, т. е. примерно на третьи сутки от манифестации заболевания.

При анализе лабораторных показателей регистрировались изменения в клиническом анализе крови: лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, увеличение СОЭ. Следует отметить, что при послеродовом эндометрите может и не наблюдаться реакция воспаления со стороны периферической крови. Изменения в биохимическом анализе крови характеризовались гипопротеинемией, более выраженной при осложненных формах ГСЗ. В коагулограмме наблюдалась гиперкоагуляция,

также более выраженная у родильниц с осложненными формами ГСЗ.

При бактериоскопическом исследовании отделяемого из половых путей отмечались признаки вагинита. При бактериологическом исследовании отделяемого из цервикального канала у 9 (81,8%) пациенток с осложненными ГСЗ обнаружен *Acinetobacter baumannii*.

У 6 (60,0%) родильниц с перитонитом уровень прокальцитонина составил  $0,5 < \text{ПКТ} < 2,0 \text{ нг}/\text{мл}$ , что характеризует наличие локального бактериального очага (перитонита) и синдрома системной воспалительной реакции, у одной женщины содержание ПКТ было более  $2 \text{ нг}/\text{мл}$ , что свидетельствовало о наличии перитонита и сепсиса (табл. 4).

Информативным и объективным методом оценки наличия послеродового эндометрита и состояния шва на матке в настоящее время считается УЗИ. УЗИ позволяет выявить субинволюцию матки, которая характеризуется увеличением длины, ширины, переднезаднего размера и объема матки по сравнению с показателями, свойственными физиологическому течению пуэрперия. Эхографические признаки послеродового эндометрита – наличие в полости матки плацентарной, децидуальной ткани, оболочек, сгустков крови (больше 5 мм в диаметре), расширение и/или появление неровностей контуров полости матки, в которой могут определяться жидкость, пузырьки газа, создающие эффект «акустической тени». В ряде наблюдений на фоне нерасширенной полости матки обнаруживают мелкие гиперэхогенные включения, и, что особенно важно, обращает на себя внимание

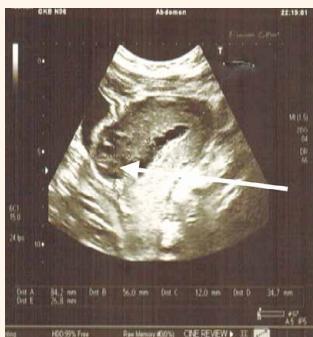
● **Таблица 4.** Лабораторные показатели у обследуемых пациенток, n (%)

● **Table 4.** Laboratory parameters in the examined patients, n (%)

Параметры	Первая группа			Вторая группа	
	подгруппа 1 (n = 198)	подгруппа 2 (n = 61)	подгруппа 3 (n = 6)	подгруппа 1 (n = 10)	подгруппа 2 (n = 1)
Лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, увеличение СОЭ	189 (95,4)	59 (96,7)	6 (100,0)	10 (100,0)	1 (100,0)
Гипопротеинемия	10 (5,0)*	1 (1,6)*	1 (16,7)	10 (100,0)	1 (100,0)
Гиперкоагуляция	0	6 (9,8)*	2 (33,4)	10 (100,0)	1 (100,0)
Протеинурия, лейкоцитурия	20 (10,1)*	10 (16,4)*	6 (100,0)	10 (100,0)	1 (100,0)
Прокальцитонин, нг/мл:					
<0,5	198 (100,0)	61 (100,0)	6 (100,0)	4 (40,0)	0
0,5–2,0	0	0	0	6 (60,0)	0
>2,0	0	0	0	0	1 (100,0)
Вагинит	198 (100,0)	61 (100,0)	6 (100,0)	10 (100,0)	1 (100,0)
Бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала, n (%):					
<i>Enterococcus faecalis</i>	79 (29,8)*			0	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	53 (20,0)*			0	
<i>Escherichia coli</i>	89 (33,6)			3 (27,3)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0			9 (81,8)	
<i>Enterobacter cloacae</i>	0			2 (18,2)	
рост микрофлоры не выявлен	119 (44,9)*			0	

\* Отличия от второй группы статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

- **Рисунок 1.** Ультразвуковая картина частичной несостоятельности шва на матке (указана стрелкой)  
**Picture 1.** Ultrasound picture of partial failure of cervical stitches (indicated by the arrow)



- **Рисунок 2.** Ультразвуковая картина полной несостоятельности шва на матке  
Стрелка 1 – полная несостоятельность шва на матке, стрелка 2 – свободная жидкость в брюшной полости  
● **Figure 2.** Ultrasound picture of complete failure of cervical stitches



повышенная эхогенность стенок полости матки, обусловленная воспалительным процессом.

Частичная несостоятельность характеризуется деструкцией не на всем протяжении шва и не на всю его глубину, и полость матки не сообщается с брюшной полостью (рис. 1). В данной ситуации необходим комплексный подход с оценкой клинической картины и данных клинико-лабораторного обследования. При УЗИ органов малого таза у всех женщин с осложненными формами ГСЗ обнаруживались эхопризнаки полной несостоятельности рубца на матке, свободной жидкости в брюшной полости. При этом визуализировалось сообщение полости матки с брюшной полостью, что принципиально отличало данную эхографическую картину от частичной несостоятельности шва на матке (рис. 2).

Всем родильницам производилась рентгенография органов брюшной полости. МРТ и КТ делали женщинам с осложненными формами ГСЗ и с частичной несостоятельностью швов на матке. При рентгенографии у 45 ± 7,0% женщин обнаружены уровни в петлях тонкой и толстой кишки. У всех обследуемых, которым проводили КТ и МРТ, выявлены признаки частичной или полной несостоятельности передней стенки матки.

- **Таблица 5.** Результаты бактериоскопического исследования отделяемого из половых путей после лечения препаратом Тантум Роза, n (%)

● **Table 5.** The results of bacterioscopic studies of discharge from genital tract after treatment with Tantum Rose, n (%)

Параметры	Первая группа			Вторая группа	
	подгруппа 1 (n = 198)	подгруппа 2 (n = 61)	подгруппа 3 (n = 6)	подгруппа 1 (n = 10)	подгруппа 2 (n = 1)
Вагинит	0	1 (1,6)	1 (16,0)	0 (0,0)	0
Бактериальный вагиноз	1 (0,5)	2 (3,3)*	0	1 (10,0)	0
Вульвовагинальный кандидоз	1 (0,5)	0	0	0 (0,0)	0

\* Отличия от второй группы статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Пациенткам с неосложненными формами ГСЗ назначалась антибактериальная терапия, согласованная с клиническим фармакологом, включающая ингибиторы аминопенициллины, цефалоспорины III–IV поколения и имидазол. При тяжелых формах эндометрита и при частичной несостоятельности швов на матке применяли карбопенемы и гликопептиды. Следует учитывать, что ни один из цефалоспоринов не обладает достаточной эффективностью против энтерококков, поэтому при подозрении на энтерококковую инфекцию целесообразно использовать препараты пенициллинового ряда. В нашем исследовании энтерококковая инфекция была диагностирована у 79 (30%) пациенток.

Выбор той или иной комбинации препаратов определяется тяжестью течения эндометрита и спектром возбудителей. Проводилась инфузионная, дезинтоксикационная терапия. С целью профилактики венозных тромбозэмбolicических осложнений назначался бемипарин натрия в дозе 2500 МЕ 1 р/сут.

Учитывая наличие вагинита у 100% родильниц, как в группе неосложненных, так и осложненных ГСЗ назначался бензидамина гидрохлорид (Тантум Роза). Препарат относится к группе нестероидных противовоспалительных средств для местного применения. Оказывает противовоспалительное и местное обезболивающее действие, обладает антибактериальным, противогрибковым и антисептическим действием. Механизм действия препарата связан со стабилизацией клеточных мембран и ингибированием синтеза простагландинов. Бензидамин оказывает антибактериальное действие за счет быстрого проникновения через мембранны микроорганизмов с последующим повреждением клеточных структур, нарушением метаболических процессов и лизисом клетки.

Обладает противогрибковым действием в отношении *Candida albicans*. Вызывает структурные модифика-

ции клеточной стенки грибов и метаболических цепей мицетов и, таким образом, препятствует их репродукции.

Препарат Тантум Роза применялся интравагинально 2 раза в сутки в течение 5 дней у родильниц с неосложненными ГСЗ и в течение 10 дней у пациенток с осложненными формами ГСЗ.

Всем родильницам с неосложненными ГСЗ после самопроизвольных и оперативных родов производилась гистероскопия с целью удаления патологического субстрата из полости матки и адекватной санации очага инфекции. Гистероскопия позволяет выявить эндометрит, обусловленный остатками плацентарной ткани, эндометрит с некрозом децидуальной ткани, эндометрит с частичной несостоятельностью швов на матке, санировать полость и провести дифференцированное лечение [18]. Шести (100%) родильницам с частичной несостоятельностью швов на матке проводилась гистероскопия в сочетании с лапароскопией, причем чем раньше предпринято это вмешательство с диагностической или лечебной целью, тем лучше исход заболевания и тем меньше вероятность развития акушерского перитонита (рис. 3, 4).

Всех родильниц с подозрением на акушерский перитонит госпитализировали в реанимационное отделение для проведения клинико-лабораторного обследования. Незамедлительно начиналась интенсивная антибиотикотерапия, инфузционная, дезинтоксикационная терапия. При выявлении перитонита с синдромом системной воспалительной реакции или без него по данным про-

кальцитонинового теста предположительный объем операции включал метропластику, а при невозможности ее проведения – экстерицию матки, однако окончательное решение принималось в каждом случае индивидуально интраоперационно. В случае диагностирования перитонита и сепсиса показана экстериция матки как источника инфекции, однако, учитывая возможности стационара, вопрос решается индивидуально в каждом конкретном случае.

Антибактериальные препараты до получения результатов бактериологического исследования назначали по согласованию с клиническим фармакологом и с учетом применения антибиотикотерапии в послеродовом периоде. Девяти (81,8%) родильницам назначены карбапенемы в сочетании с гликопептидами и имидазолом, 2 (18,2%) – карбапенемы в комбинации с гликопептидами и оксазолидином.

После получения результатов клинико-лабораторного обследования, наличия данных за перитонит совместно с хирургами 11 родильницам произведена нижнесрединная лапаротомия. По характеру экссудата у 8 (72,7%) из них был выявлен фибринозно-гнойный перитонит, у 3 (27,3%) – серозный. У 4 (36,4%) женщин имелись гноино-воспалительная инфильтрация тканей по ходу швов с гноевым расплавлением шва, несостоятельность швов, у 6 (54,5%) – воспалительная инфильтрация тканей по ходу швов с полной несостоятельностью швов, у 1 (9,1%) – расплавление шва на всем протяжении с полной несостоятельностью.

# ТАНТУМ® РОЗА



МОЖЕТ  
ПРИМЕНЯТЬСЯ  
ПРИ  
БЕРЕМЕННОСТИ  
И ЛАКТАЦИИ\*

## ПЕРВАЯ ПОМОШЬ 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>Magliani E. et.al. The role of benzydamine in the topical treatment of the so called non specific vaginitis. Int J Tiss React 1987; XII(2): 151-156. Адаптировано: за счет подавления патогенной микрофлоры, которая супрессирует рост лактобактерий (В.Н. Приселская, Г.Р. Байрамова. // Гинекология. – 2007. – №4).

<sup>5</sup>Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Тантум® Роза. Рег. номер: П11014275/01, П11014275/02.

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

Всем пациенткам с несостоительностью швов на матке и акушерским перитонитом вне зависимости от формы и распространенности перитонита были выполнены органосохраняющие операции. Программированные релапаротомии проведены 2 (18,2%) родильницам, они помогли адекватно санировать брюшную полость и, самое главное, сохранить матку, а значит, репродуктивную функцию. У одной пациентки диагостировали перитонит и сепсис, при этом при релапаротомии должны были произвести экстирпацию матки как источника инфекции, но с учетом положительной динамики удалось сохранить орган. В постоперационном периоде продолжалась дезинтоксикационная, инфузионная терапия.

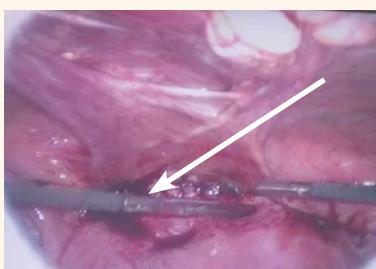
Контрольное бактериоскопическое исследование отделяемого из половых путей проводили через 5 дней после лечения препаратом Тантум Роза у пациенток с неосложненными ГСЗ и через 10 дней у родильниц с осложненными ГСЗ (табл. 5).

Бензидамина гидрохлорид (Тантум Роза) был признан в качестве эффективного лекарственного средства для лечения вагинита в послеродовом периоде. Препарат хорошо переносился и вызывал быстрое и значительное снижение интенсивности боли, жжения, зуда и отечности во влагалище. В более чем 85% случаев эффект бензидамина гидрохлорида был оценен как положительный, что характеризовалось улучшением клинической картины

- **Рисунок 3.** Гистероскопическая картина частичной несостоительности шва на матке (указана стрелкой)
- **Figure 3.** Hysteroscopic picture of partial failure of cervical stitches (indicated by the arrow)



- **Рисунок 4.** Лапароскопическая картина частичной несостоительности шва на матке (указана стрелкой)
- **Figure 4.** Laparoscopic picture of partial failure of cervical stitches (indicated by an arrow)



и отсутствием жалоб и подтверждалось результатами бактериоскопического исследования отделяемого из половых путей.

Родильницы с эндометритом после самопроизвольных и оперативных родов выписаны в удовлетворительном состоянии на  $4,4 \pm 2,2$  суток, с эндометритом после оперативных родов и частичной несостоительностью швов на матке – на  $5,5 \pm 1,1$  суток, с осложненными формами ГСЗ – на  $9,1 \pm 2,3$  суток.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время диагностика послеродовых ГСЗ основывается на данных анамнеза, клинической картине, результатах клинико-лабораторного обследования.

Для акушерского перитонита характерна стертая клиническая картина, основными и наиболее ранними проявлениями которой становятся неспецифические симптомы, что значительно затрудняет своевременную диагностику, увеличивая временной интервал между началом заболевания и постановкой правильного диагноза.

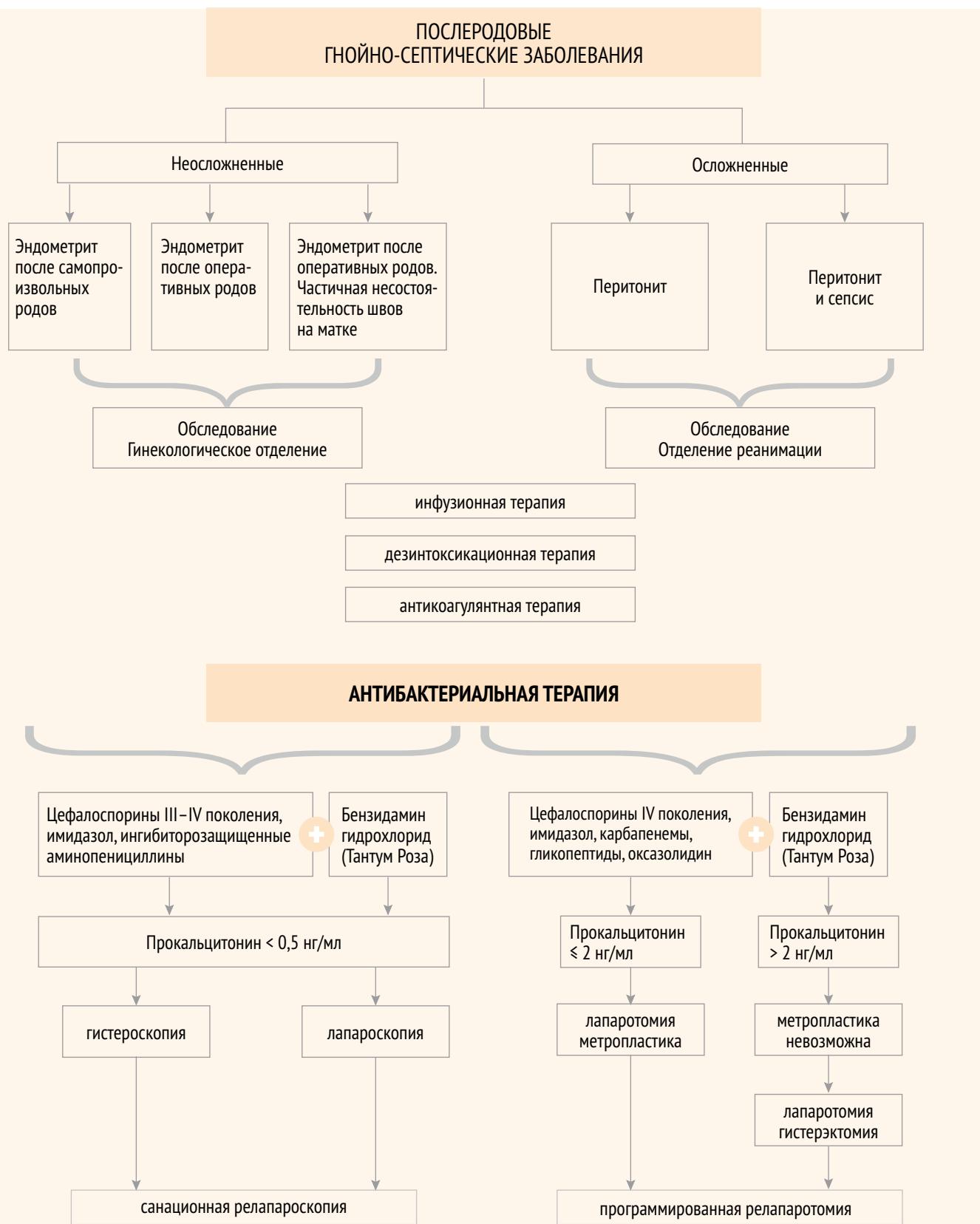
Определено, что причиной возникновения послеродового инфекционного заболевания чаще всего служит эндогенная инфекция. Показаны многолетние колебания микробиологических показателей цервикального канала женщин с преобладанием грамположительной или грамотрицательной флоры, сохранение ведущей роли в генезе послеродовых заболеваний *Enterococcus esitum* и *Enterococcus faecalis* и возрастание значения *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus haemolyticus*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* [5]. *Acinetobacter baumannii* является завсегдатаем стационара, устойчивым к пенициллинам и цефалоспоринам I поколения, с ним ассоциируется чрезвычайный высокий уровень летальности (30–60%). На фоне сниженного иммунитета такая инфекция может привести к летальному исходу от инфекционно-токсического шока и полиорганной недостаточности.

В настоящее время мир вступил в постантибиотиковую эру. Микробная резистентность к лекарствам – рост невосприимчивости бактерий к новой «панце» – следовала по пятам каждого создаваемого чудо-препарата, что привело к возникновению супербактерий ESCAPE (супербактерии, трудно поддающиеся лечению), устойчивых к антибиотикам [1]. Особое внимание уделяется прокальцитониновому тесту. Повышение уровня ПКТ – это специфический маркер при тяжелых бактериальных инфекциях и сепсисе, когда развивается системное воспаление бактериальной этиологии [6, 7, 17].

УЗИ является информативным методом в диагностике вида и тяжести послеродового осложнения. Значимые признаки эндометрита после кесарева сечения: значительная инфильтрация миометрия, наличие внутриматочного субстрата, а также инфильтрата шва на матке, причем геморрагическое или гнойное содержимое инфильтрата – определяющий фактор в формировании полной несостоительности шва [5–7].

Инфекционные осложнения возникают как после родов через естественные родовые пути, так и после

● Рисунок 5. Алгоритм ведения родильниц с гноино-септическими заболеваниями  
 ● Figure 5. Algorithm for management of puerperas with purulent-septic diseases



абдоминальных родов. Инфекционный процесс в матке после кесарева сечения отличается более тяжелым и длительным течением, нередко сопровождается развитием воспалительных изменений миометрия в области шва на матке и является ведущей причиной генерализованных форм послеродовой инфекции. Развитие перитонита чаще всего связано с несостоительностью швов на матке и присоединением инфекции, реже – с технической погрешностью наложения швов. В ходе исследований установлено, что, несмотря на совершенствование хирургических технологий родоразрешения, кесарево сечение становится фактором риска ГСЗ чаще, чем вагинальные роды [5, 7]. ГСЗ органов малого таза сопутствовали осложнения, обусловленные нарушениями системы гемостаза, соматическими и генитальными заболеваниями неинфекционной природы.

На основании проведенного нами исследования был разработан алгоритм ведения пациенток с различными формами ГСЗ (рис. 5). Пациенток с несложненными формами ГСЗ госпитализировали для обследования в отделение гинекологии, с осложненными – в отделение реанимации. В зависимости от формы ГСЗ назначались дезинтоксикационная, инфузионная, антикоагулянтная, эмпирическая антибактериальная терапия и местная противовоспалительная терапия препаратом Тантум Роза, обладающим сильным обезболивающим и противоотечным действием. В исследованиях *in vitro* была продемонстрирована антисептическая активность бензидамина гидрохlorида против широкого спектра микроорганизмов, особенно в щелочной среде, характерной для инфекций влагалища и вульвы. Исследования *in vivo* после местного применения препарата продемонстрировали также его эффективность по отношению к широкому спектру аэробных и анаэробных бактерий, *Trichomonas vaginalis* и разновидностей *Candida*. Кроме того, слабокислая реакция бензидамина оказывает пробиотическое воздействие на нормальную влагалищную микрофлору и не ограничивает ее рост даже в ингибирующих концентрациях для

патогенных штаммов. Противовоспалительное действие препарата основано на его способности к уменьшению проницаемости сосудов, ингибированию образования свободных радикалов и провоспалительных цитокинов и торможению миграции и дегрануляции лейкоцитов. Сильное обезболивающее и противовоспалительное действие бензидамина, описанное в результатах нашего исследования, сопоставимо с данными литературы [19]. Большой процент выздоровления после курса лечения препаратом Тантум Роза позволяет рекомендовать применение данного препарата в качестве комплексной терапии ГСЗ, что ускоряет процесс регрессирования заболевания [20].

Родильницам с эндометритом после самопроизвольных и оперативных родов проводили гистероскопию; с эндометритом и частичной несостоительностью – гистероскопию в сочетании с лапароскопией, при необходимости – санационную релапароскопию. Родильницам с осложненными формами ГСЗ осуществляли лапаротомию. В зависимости от уровня ПКТ и возможности метропластики производили органосохраняющее вмешательство. С целью адекватной санации очага инфекции также проводили программируемые релапаротомии. При содержании ПКТ более 2 нг/мл показана гистерэктомия, в нашем случае удалось сохранить матку.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный алгоритм ведения пациенток с различными формами послеродовых гноино-септических заболеваний позволил у всех 276 (100%) участниц сохранить репродуктивную функцию и избежать ранних послеоперационных осложнений.



Поступила/Received 07.03.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2017. 872 с. [Radzinskii V. E. Akusherskaya agressiya. M.: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens, 2017. 872 s.] (In Russ.)
2. Лебеденко Е.Ю. Near miss. На грани материнских потерь. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. 184 с. [Lebedenko E. Yu. Near miss. Na grani materinskikh poter'. M.: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens, 2015. 184 s.] (in Russian)]
3. Коноплянников А.Г. Отчет главного акушера-гинеколога Департамента здравоохранения города Москвы. 2017. [https://www.rosminzdrav.ru/\[Konoplyannikov A.G. Otchet glavnogo akushera-ginekologa Departamenta zdravookhraneniya goroda Moskvy. M., 2017.\]](https://www.rosminzdrav.ru/[Konoplyannikov A.G. Otchet glavnogo akushera-ginekologa Departamenta zdravookhraneniya goroda Moskvy. M., 2017.]) (In Russ.)
4. Радзинский В.Е., Князев С.А. Настоятельные рекомендации ВОЗ о снижении доли кесаревых сечений. *StatusPraesens*. 2015;3(26):11–20. [Radzinskii V.E., Knyazev S.A. Nastoyatel'nye rekomendatsii VOZ o snizhenii dol'i kesarevych sechenii. *StatusPraesens*. 2015; 3(26):11–20.] (In Russ.)
5. Глухов Е.Ю. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и организации медицинской помощи при тяжелых инфекционно-воспалительных и геморрагических осложнениях позднего послеродового периода: Дисс. ... докт. мед. наук. Екатеринбург, 2016. 282 с. [Glukhov E.Yu. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i organizatsii meditsinskoi pomoshchi pri tyazhelykh infektsionno-vospalitel'nykh i gemorragicheskikh oslozhneniyakh pozdnego poslerodovogo perioda: Diss. ... dokt. med. nauk. Ekaterinburg, 2016. 282 s.] (In Russ.)
6. Давыдов А.И., Подтетенев А.Д. Современный взгляд на акушерский перитонит с позиций хирургической тактики. *Арх. акушерства и гинекологии*. 2014;1:44–8. [Davydov A.I., Podtetenev A.D. Sovremennyi vzglyad na akusherskiy peritonit s pozitsii khirurgicheskoi taktiki. *Arkh. akusherskva i ginekologii*. 2014; 1: 44–8.] (In Russ.)
7. Котомина Т.С. Современная хирургическая тактика лечения родильниц с акушерским перитонитом на фоне несостоительности швов на матке после операции кесарева сечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 24 с. [Kotomina T.S. Sovremennaya khirurgicheskaya takтика lecheniya rodil'nits s akusherskym peritonitom na fone nesostoyatelnosti shvov na matke posle operatsii kesareva secheniya: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2013; 24 s.] (In Russ.)
8. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.Н., Чечнева М.А., Ахвlediane К.Н. Результаты оперативной активности в современном акушерстве. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2015;14(2):53–7. [Krasnopol'skii V.I., Logutova L.S., Buyanova S.N., Chechneva M.A., Ahvlediane K.N. Rezul'taty operativnoi aktivnosti v sovremennom akusherstve. *Zhurn. akusherskva i zhenskikh boleznei*. 2015;14(2):53–7.] (In Russ.)
9. Глухов Е.Ю., Обоскалова Т.А., Столин А.В., Спирин А.В. Рубец на матке после операции кесарева сечения в клинике и эксперименте. *Рос. вестн. акушерства и гинекологии*. 2014;1:10–19. [Glukhov E.Yu., Oboskalova T.A., Stolin A.V., Spirin A.V. Rubets na matke posle operatsii kesareva secheniya v klinike i eksperimente. *Ros. vestn. akusherskva i ginekologii*. 2014;1:10–19.] (In Russ.)

10. Кукарская И.И. Управляемая баллонная тампонада матки при операции кесарева сечения как метод профилактики острой массивной кровопотери. *Акушерство и гинекология*. 2012;7:80–3. [Kukarskaya I.I. Upravlyayemaya ballonnaya tamponada matki pri operatsii kesareva secheniya kak metod profilaktiki ostroj massivnoj krovopoteri. *Akushersvo i ginekologiya*. 2012;7:80–3.] (In Russ.)
11. Манухин И.Б. Дифференцированная лечебная тактика у пациенток с эндометритом после кесарева сечения. *Хирург.* 2014;2:35-40. [Manuchin I.B. Differencialnaja lechebnaja takтика u pacientoc s endometritom posle kesareva sechenija. *Hirurg.* 2014;2:35-40.] (In Russ.)
12. Госгадзе И.Г. Диагностическая и лечебная тактика у пациенток с эндометритом после кесарева сечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 25 с. [Gosgadze I.G. Diagnostica i lechebnaja takтика u pacientoc s endometritom posle kesareva sechenija: Avtoref. dis... kand. med. nauk. M.:2014. 25 c.] (In Russ.)
13. Братчикова О.А., Чехонатская М.Л., Яннаева Н.Е. Ультразвуковая диагностика послеродового эндометрита (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014;10(1):65-69. [Bratchkova O.A., Chekhonatskaya M.L., Yannaeva N.E. Ultrasound diagnostics of postpartum endometritis (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2014;10(1):65-69.] (In Russ.)
14. Курцер М.А., Локтева Т.С., Подтетенев А.Д. Современное хирургическое лечение родильниц с расхождением швов на матке после кесарева сечения и акушерским перитонитом. *Акушерство и гинекология*. 2012;8(2):28-32. [Kurcer M.A., Locteva T.C., Podtetenev A.D. Sovremennoe hirurgicheskoe lechenie rodilic s rashozhdeniem shvov na matke posle operacii kesareva sechenija i akusherskimperitonitom. *Akushersvo i gynecologiya*. 2012;8(2):28-32.] (In Russ.)
15. Курцер М.А., Французов В.Н., Локтева Т.С. Органоохраняющие операции при акушерском перитоните. *РМЖ*. 2012;3:20-23. [Kurcer M.A., Francuzov V.N. Locteva T.C., Organosohranyayuzhie operacii pri akusherskom peritonite. *RMG*. 2012;3:20-23.] (In Russ.)
16. Галдина Т.В. Критерии диагностики и тактика лечения неосложненных и осложненных форм послеродовых гноино-септических заболеваний: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2013. 26 с. [Galdina T.V. Kriterii diagnostici i tactica lecheniya neoslozhnennih i oslozhnennih form poslerodovih gnoino-septicheskikh zabolevaniij: Avtoref. dis... kand. med. nauk. Volgograd.:2013. 26 c.] (In Russ.)
17. Шифман Е.М., Куликов А.В., Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Заболотских И.Б. Начальная терапия сепсиса и септического шока в акушерстве. Клинические рекомендации. Утверждены решением Президиума ФАР 14.04. 2017. [Shifman E.M., Kulikov A.V., Gelifand B.R., Procenko D.N., Zabolotskih I.B. Nachalnaya terapiya sepsis i septiceskogo shoka v akusherstve. Klinicheskie recomendacii. Utverzhdeni 14.02.2017.] (In Russ.)
18. Краснопольский В.Г., Буянова С.Н., Щукина Н.А., Попов А.А. Оперативная гинекология. М.: МЕДпресс-информ, 2010; 320 с. [Krasnopol'siy V.I., Bujanova S.N., Zhukina N.A., Popov A.A. Operativnaya gynecologija. M.: MEDpress-inform, 2010; 320 s.] (In Russ.)
19. Czajka R., TorbE A., Chair and Department of Obstetrics and Perinatology, Pomeranian Academy of Medicine in Szczecin, Poland, 2013.
20. Савельева И.В., Полянская И.Б., Гаяльская Е.Г., Шевлягина Л.С., Широкова О.В., Гимп М.В., Флоров А.Ю., Никерина Н.И. К вопросу об улучшении исходов лечения хронического цервицита. *Медицинский совет*. 2018;13:104-108. [Savelieva I.V., Polyanskaya I.B., Galyanskaya E.G., Shevlyagina L.S., Shirokova O.V., Gimip M.V., Florov A.Yu., Nikerina N.I. Revisiting the improvement of outcomes of treatment of chronic cervicitis. *Meditinskij Sovet*. 2018; 13: 104-108.] (In Russ.)

# Первый этап медицинской реабилитации пациенток ПОСЛЕ САМОПРОИЗВОЛЬНОГО ВЫКИДЫША

Л.А. ОЗОЛИНЯ<sup>1</sup>, Н.Р. ОВСЕПЯН<sup>2</sup>, Т.Н. САВЧЕНКО<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> Общество с ограниченной ответственностью «ИНВИТРО-Объединенные коммуникации»: 125047, Россия, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16, корп. 3

## Информация об авторах:

**Озолиня Людмила Анатольевна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации; тел.: +7 (495) 490-02-61; e-mail: ozoliniya@yandex.ru

**Овсепян Нона Робертовна** – врач акушер-гинеколог Общества с ограниченной ответственностью «ИНВИТРО-Объединенные коммуникации»: тел.: +7 (495) 363-03-63; e-mail: nona.ovsepyan@mail.ru

**Савченко Татьяна Николаевна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства

и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 490-02-61; e-mail: 12111944t@mail.ru

## РЕЗЮМЕ

В статье обсуждается вопрос ведения пациенток после самопроизвольного выкидыша для профилактики воспалительных осложнений. Проанализировано состояние 165 пациенток, распределенных случайным методом в две группы. Уделено внимание полноценному микробиологическому обследованию, включающему бактериоскопию и современные методы ПЦР-диагностики: «Имбиофлор (4+КВМ)» и «Фемофлор-16». Пациенткам первой группы (85 чел.) назначали антибактериальную терапию (доксициклин, метронидазол, повидон-йод), а также современные методы физиотерапии: магнитоинфракраснолазерную и озонотерапию. Вторая группа (80 чел.) получала аналогичную антибактериальную терапию, без физиотерапии. Проведенное исследование показало, что наилучший эффект может быть достигнут при комплексной терапии, включающей антибактериальные препараты и современные методы физиотерапии.

**Ключевые слова:** самопроизвольный выкидыш, метод «Имбиофлор (4+КВМ)», метод «Фемофлор-16», магнитоинфракраснолазерная терапия, озонотерапия, доксициклин, метронидазол, повидон-йод

**Для цитирования:** Озолиня Л.А., Овсепян Н.Р., Савченко Т.Н. Первый этап медицинской реабилитации пациенток после самопроизвольного выкидыша. Медицинский совет. 2019; 7: 70-75. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-70-75>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# First stage of medical rehabilitation of patients AFTER SPONTANEOUS MISCARRIAGE

Lyudmila A. OZOLINYA<sup>1</sup>, Nona R. HOVSEPYAN<sup>2</sup>, Tatyana N. SAVCHENKO<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

<sup>2</sup> Limited Liability Company «INVITRO-United Communications»: 125047, Russia, Moscow, 4-th Tverskaya-Yamskaya St., 16, bldg. 3

## Author information:

**Ozolinya Lyudmila Anatolievna** – Dr. of Sci (Med), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation;

tel: +7 (495) 490-02-61;  
e-mail: ozoliniya@yandex.ru

**Ovsepyan Nona Robertovna** – Doctor of Obstetrics and Gynecology at INVITRO-United Communications Limited Liability Company: +7 (495) 363-03-63; e-mail: nona.ovsepyan@mail.ru

**Savchenko Tatyana Nikolaevna** – Dr. of Sci (Med), Professor of the

Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (495) 490-02-61; e-mail: 12111944t@mail.ru

## ABSTRACT

The article presents a discussion of the issue of management of patients after spontaneous abortion to prevent inflammatory complications. The condition of 165 patients distributed randomly in two groups is analyzed. Attention was paid to a full-fledged microbiological examination, including bacterioscopy and modern methods of PCR-diagnosis: «Inbioflor(4+MHC)» and «Femoflор-16». Patients of the first group (85 people) were prescribed antibacterial therapy (doxycycline, metronidazole, povidone-iodine), as well as modern methods of physiotherapy: magnetoinfrared laser and ozone therapy. The second group (80 people) received similar antibacterial therapy, without physiotherapy. The study showed that the best effect can be achieved with complex therapy, including antibacterial drugs and modern methods of physiotherapy.

**Keywords:** spontaneous miscarriage, «Imbioflor (4+MHC)» method, «Femoflor-16» method, magnetoinfrared laser therapy, ozone therapy, doxycycline, metronidazole, povidon iodine

**For citing:** Ozolina L.A., Hovsepyan N.R., Savchenko T.N. First stage of medical rehabilitation of patients after spontaneous miscarriage. Meditsinsky Sovet. 2019; 7: 70-75. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-70-75>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

Профилактика воспалительных осложнений после самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности остается актуальной задачей практической гинекологии в связи с сохраняющейся высокой частотой невынашивания беременности в эти сроки гестации и наличия у многих пациенток хронических воспалительных заболеваний органов малого таза еще до наступления беременности. Поиск эффективных методов профилактики и лечения осложнений после спонтанного прерывания беременности ведется многими исследователями. Большинство работ посвящено лечению уже развившихся при этом осложнений [1–4]. Для лечения воспалительных заболеваний органов малого таза обычно применяются антибактериальные препараты широкого спектра действия, однако их применение не гарантирует полного излечения и в ряде случаев воспалительный процесс приобретает хроническое течение. Кроме того, у некоторых больных на фоне антибактериальной терапии возникают аллергические реакции или дисбактериоз, что требует дополнительного лечения.

В настоящее время на основании экспериментальных и клинических исследований установлены высокая эффективность и широкий спектр действия магнитоинфракраснолазерной и озонотерапии при многих патологических состояниях, в том числе в акушерстве и гинекологии [5–7]. В механизме комбинированного действия этих факторов большую роль играют фотохимические процессы, ионизация тканей, ультразвуковые колебания, воздействие магнитных полей и электрических токов, изменение проницаемости клеточных мембран и др. По данным многих авторов, сочетанное применение упомянутых физических факторов оказывает противовоспалительное, сосудорасширяющее, обезболивающее, иммуностимулирующее действие, улучшает обменные процессы, ускоряет регенерацию тканей, снижает сенсибилизацию [8]. Вместе с тем разработка адекватных и эффективных способов ведения пациенток после самопроизвольного прерывания беременности в первом триместре с целью профилактики воспалительных осложнений, по-прежнему является весьма актуальной и неполностью решенной проблемой.

Целью нашего исследования явилось повышение эффективности профилактики воспалительных осложнений после самопроизвольного выкидыша в I триместре путем применения комплексной терапии, включающей магнитоинфракраснолазерную и озонотерапию.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 165 пациенток после самопроизвольного выкидыша с инструментальным удалением остатков плодного яйца в первом триместре беременности, которые были разделены путем случайной выборки

на две группы в зависимости от метода профилактики воспалительных осложнений. К первой группе отнесено 85 пациенток, которым в комплексе профилактических мероприятий применяли в течение 7 суток антибиотики перорально (доксициклина гидрохлорид или моногидрат по 200 мг/сут, метронидазол 750 мг/сут), а также суппозитории, содержащие повидон-йод по 200 мг, интравагинально, на ночь. Кроме того, пациенткам первой группы проводили магнитоинфракраснолазерную и озонотерапию. Магнитоинфракраснолазерную терапию начинали в конце первых суток после хирургического удаления элементов плодного яйца на область проекции матки и придатков. Перед процедурой пациентка опорожняла мочевой пузырь и ложилась на спину на кушетку с согнутыми в коленях ногами и приподнятым тазовым концом. Насадку с предварительно надетым на нее презервативом врач вводил по задней стенке влагалища в задний свод. При использовании насадки с изогнутым концом последняя фиксировалась в заднем своде влагалища и затем проворачивалась на 90° в правую, затем в левую сторону. Процедуры выполняли ежедневно в течение 2–3 дней (частота следования импульсов 600 Гц, мощность излучения светодиодов – 120 мВт, время экспозиции – 6–8 мин.). Затем внутривлагалищную процедуру заменили на чрескожное лечение: лечебный терминал накладывали над лобком в проекции матки с умеренной компрессией мягких тканей. Курс лечения состоял из 8–10 сеансов.

В качестве аппаратного обеспечения озонотерапии нами была использована современная отечественная медицинская озонотерапевтическая установка, предназначенная для получения озонокислородной газовой смеси и растворения терапевтических доз озона в физиологическом растворе, дистиллированной воде или в крови. Применялась методика парентерального капельного введения озонированного физиологического раствора хлорида натрия с концентрацией озона 6–7 мкг/мл со скоростью 30 капель в первые 5 мин. и далее – по 50–60 капель в минуту. Общая продолжительность инфузии 200 мл озонированного физиологического раствора составляла 20–30 мин. В первые 5 суток озонотерапию проводили через день, затем – 2 раза в неделю. Общее количество процедур на курс лечения составило от 6 до 8.

Вторая группа включала 80 пациенток, перенесших самопроизвольный аборт и получавших для профилактики воспалительных процессов только антибактериальную терапию по той же схеме, что и пациентки первой группы. Выбор состава антибактериальной терапии основывался на рекомендациях приказа № 572н Минздрава РФ, а местное применение суппозиториев, содержащих повидон-йод (препарат Бетадин), – на широком спектре действия препарата (грамположительные и грамотрицательные бактерии, вирусы, грибы) и возможности использования препарата на фоне кровяных выделений. Группы пациенток

были сопоставимы по возрасту, данным общего и гинекологического анамнеза, срокам прерывания беременности.

Всем пациенткам проведено всестороннее клинико-лабораторное обследование, включающее расширенное микробиологическое и иммунологическое исследования. Микробиологические исследования включали бактериоскопию и современные методы диагностики «Имбиофлор (4+КВМ)» и «Фемофлор 16» до и после лечения. При помощи «Имбиофлор (4+КВМ)» определяют контроль взятия материала (КВМ) и 4 вида облигатных патогенов: *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*. При помощи «Фемофлор 16» проводится комплексная качественная и количественная оценка микробиоты половых путей методом ПЦР в реальном времени, детальный анализ состава микрофлоры, сравнение количества нормальной и условно-патогенной микробиоты с общим количеством микроорганизмов. Методом «Фемофлор-16» возможно определить наличие следующих микроорганизмов: *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterobacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Leptotrichia spp.* + *Sneathia spp.* + *Fusobacterium spp.*, *Clostridium spp.* + *Lachnospacterium spp.*, *Megasphaera spp.* + *Dialister spp.* + *Veillonella spp.*, *Corinebacterium spp.* + *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Mycoplasma genitalium*, *Atopobium vaginae*, *Candida spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*.

Также проводили оценку иммунного статуса (уровень иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA) до и после проведенного лечения. Всестороннее обследование пациенток проводили в 1–2-е сутки после выкидыша и после первой последующей менструации. При этом в первую очередь оценивали клиническую картину: боли, характер выделений, температурную реакцию, результаты ультразвукового исследования органов малого таза, сроки наступления и характер первой менструации после прервавшейся беременности, а также результаты лабораторных исследований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всем пациенткам 1 и 2 группы проводилось бактериоскопическое исследование микрофлоры отделяемого из половых путей, однако данный метод исследования все-таки недостаточно информативен. У всех пациенток обнаружено повышенное количество лейкоцитов (от 30 до 100 в поле зрения), при этом гонококки и трихомонады не обнаружены ни у одной больной. Грамположительные и грамотрицательные палочки выявлены у 9 (10,6%) пациенток первой группы, у 10 (12,5%) больных второй группы; кокковая flora – у 5 (5,9%) и у 5 (6,2%) больных первой и второй групп, соответственно, ( $p>0,05$ ). Мицелии и споры грибка обнаружены у 3 (3,5%) больных первой и у 4 (5,0%) – второй группы; ключевые клетки – у 4 (4,7%) и у 3 (3,7%) пациенток обследуемых групп, соответственно, ( $p>0,05$ ).

Для исключения наличия патогенной микрофлоры нами выполнено исследование материала, полученного

путем сосков из цервикального канала и со стенки влагалища методом «Имбиофлор (4+КВМ)», который позволяет выявить наличие 4 патогенных микроорганизмов: *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*. Результаты исследования представлены в таблице 1.

● **Таблица 1.** Результаты исследования методом «Имбиофлор (4+КВМ)» у пациенток после самопроизвольного выкидыша (на 1–2-е сутки)

● **Table 1.** Results of the Imbioflor (4+MHC) study in female patients after spontaneous miscarriage (1-2 days)

	1-я группа (n = 85)		2-я группа (n = 80)	
	абс.	%	абс.	%
<i>Mycoplasma genitalium</i>	3	3,5	2	2,5
<i>Chlamydia trachomatis</i>	7	8,2	6	7,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2	2,3	2	2,5
<i>Trichomonas vaginalis</i>	3	3,5	3	3,7

Как видно из данных таблицы 1, исследование позволило в кратчайшие сроки выявить наличие патогенных микроорганизмов. Так, *Mycoplasma genitalium* обнаружена у 3 (3,5%) пациенток группы 1 и у 2 (2,5%) пациенток группы 2; *Chlamydia trachomatis* обнаружена у 7 (8,2%) пациенток группы 1 и у 6 (7,5%) пациенток группы 2 ( $p>0,05$ ). Заслуживает внимания также тот факт, что *Neisseria gonorrhoeae* и *Trichomonas vaginalis* не были выявлены методом бактериоскопии ни у одной из обследованных пациенток, но обнаружены методом «Имбиофлор (4+КВМ)». Наличие *Neisseria gonorrhoeae* выявлено у 2 (2,3%) пациенток группы 1 и у 2 (2,5%) пациенток группы 2. *Trichomonas vaginalis* обнаружена у 3 (3,5%) пациенток группы 1 и 3 (3,7%) пациенток группы 2 без достоверных различий между группами. После проведенной антибактериальной терапии (доксициклин, метронидазол, повидон-йод) повторное исследование (после первой последующей менструации) показало отсутствие данной патогенной микрофлоры в отделяемом цервикального канала и соскобе со стенки влагалища.

Применение бактериологического (культурального) метода исследования для идентификации микроорганизмов требует 5–7 суток, поэтому для быстрого получения более полной информации о микробном статусе нами был применен метод «Фемофлор-16». Применяемый в течение более 20 лет метод ПЦР с детекцией результата по окончании реакции без количественного определения инфекционного возбудителя позволяет быстро и эффективно выявить искомый патогенный или условно-патогенный микроорганизм, минуя стадию культивирования и выделения чистых культур. Однако выявление условно-патогенных микроорганизмов без учета количества конкретного микроорганизма и количественно-качественного состава исследуемого биотопа в целом не позволяет определить этиологическое значение выявленных условно-патогенных микроорганизмов в развитии инфекционно-воспалительного процесса у конкретного

пациента. Решением проблемы количественной оценки широкого спектра условно-патогенных микроорганизмов является новый способ диагностики, основанный на использовании метода ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени. С его помощью стало возможным количественное обнаружение клинически значимых трудно- и некультивируемых условно-патогенных микроорганизмов – грамположительных бактерий, а также облигатно-анаэробных грамотрицательных микроорганизмов. Результаты данного исследования у обследованных нами больных до и после проведенного лечения представлены в таблице 2.

Как видно из данных в таблице 1, нормальная микрофлора – *Lactobacillus spp.* обнаружена до начала антибактериальной терапии примерно у половины пациенток обеих групп (54,1 и 55,0% соответственно) без статистически значимых различий между группами. Однако после проведенного лечения частота выявления нормальной микрофлоры достоверно увеличилась ( $p<0,05$ ) в обеих группах (89,4 и 87,5% соответственно), без статистически значимых различий между группами пациенток.

До лечения у пациенток первой группы были выявлены факультативно-анаэробные организмы: *Enterobacteriaceae spp.* – в 16,8% наблюдений; *Streptococcus spp.* – у 8,2%; *Staphylococcus spp.* – у 5,9% пациенток. Частота выявления этих микроорганизмов у пациенток второй группы составляла 17,5; 7,5; 6,2%, соответственно, ( $p>0,05$ ). После проведенного лечения отмечено достоверное уменьшение ( $p<0,05$ ) частоты выявляемости данных факультативно-анаэробных микроорганизмов в 2–3 раза как в первой, так и во второй группе, но без достоверных различий между группами.

Среди облигатно-анаэробных микроорганизмов до лечения выявлены ассоциации: *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.* у 11,8 и 12,5% пациенток группы 1 и группы 2, соответственно, ( $p>0,05$ ). С наличием данной микрофлоры чаще всего связывают развитие анаэробного вагинита и бактериального вагиноза. После проведенного лечения частота выявления данных микроорганизмов, по сравнению с состоянием до лечения, уменьшилась в 2 раза – до 4,2 и 6,2% в группе, 1 и группе 2, соответственно, ( $p<0,05$ ), причем частота выявления данных микроорганизмов в группе 1 была меньше, чем в группе 2, но без статистически значимых различий. Аналогичные результаты от проводимого лечения ( $p<0,05$ ) были достигнуты нами и в отношении ассоциации: *Sneathia* + *Leptotrichia spp.* + *Fusobacterium spp.* (16,8 и 15,0% до лечения против 5,9 и 8,7% после лечения).

Вместе с тем ассоциация облигатно-анаэробных микроорганизмов *Megasphaera spp.* + *Veillonella spp.* + *Dialister spp.* не выявлена у пациенток группы 1, получавших антибактериальную и физиотерапию (до лечения – 3,5%; после лечения – 0%), тогда как у пациенток группы 2 частота выявления данной микрофлоры только уменьшилась (2,4 и 1,2% соответственно). Однако частота выявления данных микроорганизмов была невысока и достоверных различий между группами не констатировано. Аналогичные данные получены нам и в отноше-

● **Таблица 2.** Результаты обследования методом «Фемофлор-16» пациенток с самопроизвольным выкидышем до и после лечения  
● **Table 2.** Results of examination by «Femoflор-16» method in patients with spontaneous miscarriage before and after treatment

Показатели	Группа 1, % (n = 85)		Группа 2, % (n = 80)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Нормофлора <i>Lactobacillus spp.</i>	54,1	89,4*	55,0	87,5*
Факультативно-анаэробные микроорганизмы: <i>Enterobacteriaceae spp.</i>	16,8	8,2*	17,5	8,7*
<i>Streptococcus spp.</i>	8,2	2,3*	7,5	3,7*
<i>Staphylococcus spp.</i>	5,9	2,3*	6,2	2,5*
Облигатно-анаэробные микроорганизмы: <i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas spp.</i>	11,8	4,2*	12,5	6,2*
<i>Sneathia</i> + <i>Leptotrichia spp.</i> + <i>Fusobacterium spp.</i>	16,8	5,9*	15,0	8,7*
<i>Megasphaera spp.</i> + <i>Veillonella spp.</i> + <i>Dialister spp.</i>	3,5	–	2,4	1,2
<i>Lachnobacterium spp.</i> + <i>Clostridium spp.</i>	3,5	–	3,6	2,4
<i>Mobiluncus spp.</i> + <i>Corynobacterium spp.</i>	8,3	3,5*	9,4	7,5**
<i>Eubacterium spp.</i>	7,0	1,2*	7,5	6,2**
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	8,3	–	9,4	7,5**
<i>Atopobium vaginae</i>	3,5	–	3,6	2,4**
Дрожжевые грибы: <i>Candida spp.</i>	16,8	1,8*	17,5	1,2*
Микоплазмы: <i>Mycoplasma hominis</i>	28,2	3,5*	31,2	3,6*
<i>Ureaplasma spp.</i>	32,9	1,8*	28,7	3,7*
Патогенные микроорганизмы: <i>Mycoplasma genitalium</i>	3,5	–	2,5	–

\*Достоверность различий в группах 1 и 2 до лечения ( $p<0,05$ ).

\*\*Достоверность различий между группами 1 и 2 после лечения ( $p<0,05$ ).

ния частоты встречаемости ассоциации: *Lachnobacterium spp.* + *Clostridium spp.* Заслуживают внимания данные, полученные в отношении других облигатно-анаэробных микроорганизмов: *Mobiluncus spp.* + *Corynobacterium spp.*; *Eubacterium spp.*; *Peptostreptococcus spp.*; *Atopobium vaginae*. Частота выявления данных микроорганизмов до лечения достоверно не различалась между группами (8,3; 7,0; 8,3; 3,5 против 9,4; 7,5; 9,4; 3,6), но после проведенного лечения в первой группе отмечено достоверное уменьшение ( $p<0,05$ ) частоты выявления *Mobiluncus spp.* + *Corynobacterium spp.* и *Eubacterium spp.* (8,3; 7,0 против 3,5; 1,2) и исчезновение таких микроорганизмов, как *Peptostreptococcus spp.* и *Atopobium vaginae*. Тогда как во второй группе частота выявления микроорганизмов *Mobiluncus spp.* + *Corynobacterium spp.*; *Eubacterium spp.*; *Peptostreptococcus spp.*; *Atopobium vaginae* после лечения снизилась незначительно по сравнению с состоянием до лечения ( $p>0,05$ ), но имело статистически значимое различие по сравнению с состоянием у пациенток группы 1 после лечения.

Дрожжевые грибы *Candida albicans* были выявлены с одинаковой частотой у пациенток 1 и 2 группы до лечения (в 16,8 и 17,5% наблюдений), но практически исчезли из состава микрофлоры после лечения (1,8 и 1,2% наблюдений) ( $p<0,05$ ). Здесь мы видим положительное действие препарата Бетадин, содержащего повидон-йод, так как других препаратов, оказывающих действие на грибы, пациенты не получали. Достоверных различий между группами 1 и 2 по выявлению грибов *Candida albicans* после проведенного лечения не отмечено.

У каждой третьей пациентки, кроме того, были обнаружены *Mycoplasma hominis* (28,2 и 31,2% наблюдений;  $p>0,05$ ) и *Ureaplasma spp.* (32,9 и 28,7% наблюдений;  $p>0,05$ ). После проведенного лечения частота выявления данных микроорганизмов уменьшилась до минимума: *Mycoplasma hominis* – до 3,5 и 3,6% наблюдений, а *Ureaplasma spp.* – до 1,8 и 3,7% наблюдений.

Данные в отношении *Mycoplasma genitalium*, полученные методом «Фемофлор-16», не отличались от информации, полученной методом «Имбиофлор (4+КВМ)». После проведенного лечения *Mycoplasma genitalium* не была выявлена ни у одной пациентки.

Итак, результаты микробиологических методов исследования свидетельствуют о том, что этиологический фактор развития воспалительных процессов органов малого таза в современных условиях весьма вариабелен. Ведущая роль в развитии патологического процесса принадлежит не только патогенным, но и условно-патогенным возбудителям и их ассоциациям. В процессе лечения у больных обследованных групп достигнутый положительный эффект по восстановлению микрофлоры половых путей подтвержден контрольным исследованием методами «Имбиофлор (4+КВМ)» и «Фемофлор 16».

В нашей работе с целью изучения состояния иммунной системы и изменения ее показателей под влиянием включенных в комплекс лечения современных технологий проведено исследование иммуноглобулинов классов A, M, G. Наличие острой воспалительной реакции характеризуется следующими изменениями – концентрация Ig A и Ig G повышается по сравнению с нормой. Содержание Ig M, как известно, повышается при первом контакте с инфекционным агентом и свидетельствует об активности противоинфекционной защиты. Примененная комплексная терапия с использованием современных технологий позволила нормализовать концентрацию Ig A, Ig M и Ig G, что демонстрирует адекватную реакцию гуморального звена иммунитета на проведенную терапию. Содержание иммуноглобулинов основных классов у больных исследуемых групп до и после лечения представлено на рисунке.

Развитие воспалительной реакции после выскабливания полости матки по поводу самопроизвольного аборта характеризовалось следующими гуморальными сдвигами: концентрация иммуноглобулинов класса Ig A и Ig G до лечения была повышена в обеих группах ( $IgA = 5,6 \pm 0,5$  и  $5,7 \pm 0,3$  г/л;  $IgG = 18,2 \pm 0,3$  и  $18,5 \pm 0,1$  г/л в 1 и 2 группах соответственно) по сравнению с нормой, однако статистическая достоверность в их уровнях между группами отсутствовала. Содержание Ig M у обследуемых больных было также достаточно высоким

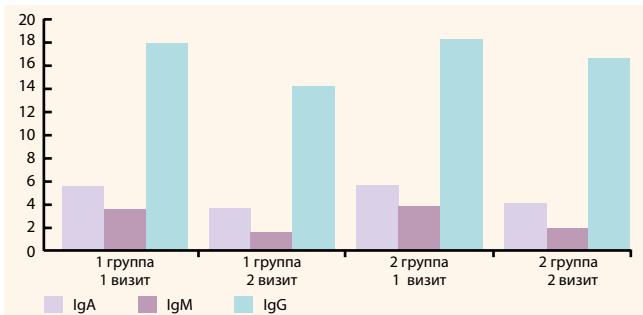
и составило  $3,6 \pm 1,1$  г/л в группе 1 и  $3,9 \pm 0,1$  г/л в группе 2, без статистически значимых различий между группами.

После проведенного лечения у больных 1 и 2 группы наблюдалось достоверное снижение показателя Ig A ( $3,7 \pm 0,5$  г/л и  $4,1 \pm 1,6$  г/л, соответственно,  $p<0,05$ ) по сравнению с состоянием до лечения. Концентрация Ig M в процессе лечения также достоверно снизилась у пациенток группы 1 и группы 2 до  $1,6 \pm 0,8$  г/л,  $1,9 \pm 1,6$  г/л, соответственно, ( $p<0,05$ ). Вместе с тем статистически значимых различий между группами не констатировано. При обследовании после менструации данные показателя Ig G достоверно уменьшились в группе 1 ( $14,4 \pm 0,2$  г/л), где с профилактической целью в комплексе лечебных мероприятий применяли магнитоинфракраснолазерную и озонотерапию по сравнению с группой 2 ( $16,9 \pm 0,7$  г/л), где ограничивались только антибактериальной терапией ( $p<0,05$ ).

В повседневной практике для диагностики осложнений после самопроизвольного выкидыша широко используется ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, а именно – трансвагинальная эхография. При применении последней точность диагностики гнойных воспалительных процессов придатков матки (пиовар, пиосальпинкс, тубоовариальное образование) составляет от 82 до 93% [1–3]. УЗИ малого таза нами проводилось всем больным в динамике: до, во время и после проведенного лечения с целью ранней диагностики воспалительного процесса и контроля эффективности терапии. При проведении УЗИ малого таза оценивали состояние полости матки (передне-задний размер, содержимое полости, толщина эндометрия). Сравнительный анализ эхограмм пациенток группы 1, получивших антибактериальную терапию и воздействие физическими факторами, показал, что расширение полости матки в по-специализированном периоде не было отмечено ни у одной пациентки из 85 обследованных, а в группе 2, получавших только антибактериальную терапию, расширение полости матки отмечено у 7 (8,7%) больных из 80 обследованных ( $p<0,05$ ). В основном полость матки была расширена за счет жидкого содержимого, по-видимому, крови, образующихся сгустков крови и иногда остатков ткани эндометрия. Кроме того, отмечено более быстрое изменение размеров матки в сторону нормализации у женщин, получавших комплексную терапию. Признаков обострения хронического воспалительного процесса не было обнаружено ни у одной из пациенток группы 1, имевших хронические воспалительные

● **Рисунок.** Изменение концентрации иммуноглобулинов обследованных пациенток после самопроизвольного выкидыша

● **Figure.** Changes in the concentration of immunoglobulin in the examined patients after spontaneous miscarriage



процессы женских половых органов в анамнезе, что указывает на положительное влияние магнитоинфракраснолазерного воздействия и медицинского озона на восстановление матки после самопроизвольного выкидыша. Вместе с тем 7 пациенток второй группы, имеющие расширение полости матки по УЗИ, отмечали тупые боли в нижних отделах живота, а также болезненную и более длительную, чем обычно, первую менструацию после самопроизвольного выкидыша. Состояние данных пациенток было оценено нами как начинаяющееся обострение хронического воспалительного процесса внутренних половых органов, в связи с чем им была назначена магнитоинфракраснолазерная и озонотерапия (через месяц после выкидыша). Современные технологии (магнито- ИК- свето- лазерное воздействие и озонотерапия) вызывали болеутоляющий и седативный эффект, оказывали противовоспалительное действие. Проведенное дополнительное лечение у 7 пациенток второй группы позволило полностью купировать воспалительный процесс в течение ближайших 2 недель.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенных исследований с учетом клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования можно предположить, что риск развития осложнений после самопроизвольного выкидыша зависит как от наличия в анамнезе воспалительных заболеваний органов малого таза, так и от микробного статуса в момент самопроизвольного выкидыша. Применение современных методов физиотерапии (магнитоинфракраснолазерная и озонотерапия) в комплексе с антибактериальной терапией в качестве профилактических мероприятий после самопроизвольного аборта позволяет минимизировать риск осложнений воспалительного характера и улучшить репродуктивный прогноз.

Поступила/Received 28.01.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Воронина Е.В., Перельгина И.О., Денисова Н.В. Комплексный подход в реабилитации пациенток, перенесших неразвивающуюся беременность. *Науч.-мед. вест. Центрального Черноземья*. 2016;65:183-186. [Voronina E.V., Perelygina I.O., Denisova N.V. Complex approach in rehabilitation of patients who have undergone an undeveloped pregnancy. *Scientific and medical journal. Central Chernozem Region [Nauch.-med. vest. Central'nogo Chernozem'ya]*. 2016;65:183-186.] (In Russ.).
- Тотчиев Г.Ф., Гульмухаммадова Д.Ч. Реабилитация после неразвивающейся беременности. *Уральск. мед. журн.* 2012;1:81-84. [Totchies G.F., Gulmukhammedova D.C. Rehabilitation after an undeveloped pregnancy. *Ural'sk. medical journal [Ural'sk. med. zhurn.]*. 2012;1:81-84.] (In Russ.).
- Habek D., Habek J. C. Morbidity induced abortion. *Fetal Diagn. Ther.* 2008;23(2):140-145.
- Neilson J.P., Gyte G.M., Hickey M. et al. Medical treatments for incomplete miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:41-42.
- Москвин С. В., Ачилов А. А. Основы лазерной терапии. Тверь: Триада, 2008. С. 256. [Mosquin S.V., Achilov A.A. Fundamentals of laser therapy. Tver: Triad, 2008. P. 256.] (In Russ.).
- Серов Н.Н., Федорова Т.А., Чернуха Е.А. Медицинская технология «Применение медицинского озона в акушерстве, гинекологии и неонатологии». *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2010;3:47-55. [Serov V.N., Fedorova T.A., Chernukha E.A. Medical technology «Application of medical ozone in obstetrics, gynecology and neonatology». *Physiotherapy, balneology and rehabilitation [Fizioterapija, bal'neologija i reabilitacija]*. 2010;3:47-55.] (In Russ.).
- Федорова Т.А., Москвин С.В., Аполихина И.А. Лазерная терапия в акушерстве и гинекологии. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. С. 352. [Fedorova T.A., Moskvin S.V., Apolikhina I.A. Laser therapy in obstetrics and gynecology. Tver: Triad Publishing House LLC, 2009. P. 352.] (In Russ.).
- Baratto L., Calza L., Capra R. et al. Ultra-low-level laser therapy. *Lasers Med Sci.* 2011;26(1):103-112.

**Бетадин®**  
ВАГИНАЛЬНЫЕ СВЕЧИ

**EGIS**

Узнай больше на сайте  
[www.betadin.ru](http://www.betadin.ru)

**Бетадин® 200 мг Повидон-йод 7 суппозиториев вагинальных**

**Бетадин® 200 мг Повидон-йод 14 суппозиториев вагинальных**

**Бетадин® – антисептик широкого спектра действия<sup>1</sup> с собственным пребиотическим эффектом<sup>\*</sup>**

**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА БЕТАДИН® СВЕЧИ (РН: П 015282/01)**  
Торговое название: **Бетадин® МНН: повидон-йод. ПОКАЗАНИЯ:** Острый или хронический вагинит (мочевая, неспецифическая инфекция), бактериальный вагиноз (вызванный *Gardnerella vaginalis*), канкроз, инфекция *Trichomonas vaginalis*. Инфекция влагалища после терапии антибиотиками или стероидными препаратами. Противопоказания: перед хирургическими или диагностическими вмешательствами во влагалище. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к яду и другим составляющим препарата; нарушение функции щитовидной железы (уловой колющкий язб, эндемический язб и тиреотоксикоз); яденка щитовидной железы; герпетiformный дерматит Деринга; одновременное применение радиоактивного йода; детский возраст до 8 лет. С осторожностью: беременность I периода коррекции грудью. Применение Бетадина не рекомендуется с -10 месяцев беременности и во время лактации.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** Редкие: повышенная чувствительность к препарату, гиперемия, язб. В редких случаях они могут вызвать реакцию гиперчувствительности. В некоторых случаях отмечено развитие выяненного яда (гипертригоэза), преимущественно у пациентов с ранее имевшимися заболеваниями щитовидной железы. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ:** Несовместим с другими дезинфицирующими и антисептическими средствами, особенно содержащими цинковые, ферментные и ртути. **СОВЬЕ УКАЗАНИЯ:** При нарушении функции щитовидной железы, препарат может применяться только по указанию врача. Осторожность следует соблюдать при регулярном применении препарата у пациентов с ранее диагностированной почечной недостаточностью. Следует избегать регулярного применения вагинальных суппозиториев Бетадин у больных, получающих препараты лития. Суппозитории обладают спермическим действием, в связи с чем рекомендуется их применение у лиц, планирующих беременность.

**Перед применением, необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата**

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бетадин® суппозитории вагинальные  
Доброполова Ю.Э., Семёнова О.Е. Антисептик... Реклама в терапии вульвовагинальных инфекций или неясные перспективы и ожидания? // РМЖ. 2018. № 2(1). С. 39–42.

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС» 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8, Тел: (495) 363-39-66, Факс: +7 (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

Имеются противопоказания, необходимо ознакомиться с инструкцией или получить консультацию специалиста

Реклама ВТО\_С\_РАК\_1\_19

# Эффективность применения железа сульфата с аскорбиновой кислотой у беременных с дефицитом железа разной степени выраженности

И.Ю. ИЛЬИНА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

## Информация об авторах:

Ильина Ирина Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
тел.: +7(916) 180-33-03;  
e-mail: [iliyina@mail.ru](mailto:iliyina@mail.ru)  
**Доброхотова Юлия Эдуардовна** –  
д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
тел.: +7(495) 722-63-99;  
e-mail: [pr.dobrohotova@mail.ru](mailto:pr.dobrohotova@mail.ru)

## РЕЗЮМЕ

Железодефицитная анемия (ЖДА) является одним из самых распространенных заболеваний в мире, характеризующихся нарушением синтеза гемоглобина вследствие дефицита железа и проявляющихся анемией. По данным ВОЗ, частота ЖДА у беременных в разных странах колеблется от 21 до 80%, если судить по уровню гемоглобина, и от 49 до 99% – по уровню сывороточного железа. Отсутствие лечения беременных с дефицитом железа разной степени выраженности приводит к увеличению частоты осложненного течения беременности, таких как угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития и гипоксия плода, преждевременные роды, слабость родовой деятельности, патологические кровотечения, инфекционные осложнения. Цели исследования: изучение эффективности применения препарата, содержащего железа сульфат (Ferrous sulfate) и аскорбиновую кислоту (Ascorbic acid) у беременных с латентной и манифестной формами дефицита железа. Материал и методы: были обследованы 66 беременных. 1 группу составили 36 беременных с латентным дефицитом железа, 2 группу – 30 беременных с манифестным дефицитом железа, анемией средней степени тяжести. Беременным в 1 группе препарат был назначен только на 1 месяц в связи с тем, что проявлений анемии у данной категории пациенток не было. Проводили динамическое наблюдение за показателями крови через 1 месяц лечения и через 2 месяца, то есть через 1 месяц отсутствия приема препарата. Пациентки 2 группы получали лечение в течение 2 месяцев, динамическое лечение за лабораторными показателями проводилось через 1 и 2 месяца лечения. Результаты исследования. Анализируя полученные данные, было выявлено, что все лабораторные показатели достоверно отличаются от показателей до лечения. У беременных 1 группы нет достоверных изменений между показателями через 1 и 2 месяца наблюдений, так как в этот период пациентки не получали препарат железа. И даже отмечается незначительное снижение некоторых показателей, но при сравнении с лабораторными данными до лечения результаты достоверно отличаются. Заключение: препарат, содержащий железа сульфат (Ferrous sulfate) и аскорбиновую кислоту (Ascorbic acid), может быть рекомендован для восполнения дефицита железа у беременных с ЛДЖ с целью профилактики развития анемии, у пациенток с МДЖ для лечения анемии и профилактики развития возможных осложнений у беременных, связанных с данным состоянием. То есть более раннее выявление ЛДЖ и его устранение приводят к профилактике развития анемии в последующем.

**Ключевые слова:** дефицит железа, анемия беременных, сывороточное железо, ферритин, трансферрин, препараты железа, Сорбифер, беременность

**Для цитирования:** Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Эффективность применения железа сульфата с аскорбиновой кислотой у беременных с дефицитом железа разной степени выраженности. Медицинский совет. 2019; 7: 76-80. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-76-80>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Efficacy of iron sulfate with ascorbic acid in pregnant women WITH IRON DEFICIENCY OF VARYING DEGREES OF SEVERITY

Irina Yu. ILYINA, Julia E. DOBROHOTOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

**Author information:**

**Ilyina Irina Yurievna** – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry

of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (916) 180-33-03; e-mail: iliyina@mail.ru

**Dobrokhotova Julia Eduardovna** – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty of the Federal

State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (495) 722-63-99; e-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru

**ABSTRACT**

Iron deficiency anemia (IDA) is one of the most common diseases in the world, characterized by hemoglobin synthesis disorder due to iron deficiency and manifested by anemia. According to WHO, the rate of IDA in pregnant women in different countries ranges from 21 to 80%, judging by the level of hemoglobin, and from 49 to 99% - by serum iron. Lack of treatment of iron-deficient pregnant women with varying degrees of iron deficiency leads to an increase in the frequency of complicated pregnancy, such as the threat of termination of pregnancy, placental insufficiency, delay in intrauterine development and hypoxia of the fetus, premature delivery, poor uterine contraction strength, pathological bleeding, infectious complications. Aim of the study: study of the efficacy of the drug containing iron sulfate (Ferrous sulfate) and ascorbic acid in pregnant women with latent and manifest forms of iron deficiency. Patients and methods: 66 pregnant women were examined. Group 1 consisted of 36 pregnant women with latent iron deficiency, Group 2 – 30 pregnant women with manifest iron deficiency and moderate anemia. Pregnant women in the 1st group were prescribed the drug only for 1 month due to the fact that there were no manifestations of anemia in this category of patients. Blood parameters were monitored dynamically after 1 month of treatment and after 2 months, which means after 1 month of absence of the drug intake. Patients of the 2nd group received treatment during 2 months, dynamic treatment after laboratory parameters was carried out after 1 and 2 months of treatment. Results of the study. Analyzing the data obtained, it was found that all laboratory parameters differ significantly from those before treatment. Pregnant women of the 1st group have no reliable changes between the parameters after 1 and 2 months of observations, as during this period the patients did not receive iron medication. And even a slight decrease in some indicators is noted, but when compared with laboratory data before treatment, the results differ significantly. Conclusion: Ferrous sulfate and ascorbic acid can be recommended to compensate iron deficiency in pregnant women with LID to prevent the development of anemia, in patients with MID to treat anemia and prevent the development of possible complications in pregnant women associated with this condition. Thus, earlier detection and elimination of LID leads to prevention of anemia later on.

**Keywords:** iron deficiency, anemia in pregnant women, serum iron, ferritin, transferrin, iron medications, sorbifer, pregnancy

**For citing:** Ilyina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E. Efficacy of iron sulfate with ascorbic acid in pregnant women with iron deficiency of varying degrees of severity. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 7: 76-80. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-76-80>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**ЖДА** – железодефицитная анемия (ЖДА) является одним из самых распространенных заболеваний в мире [1, 2]. ЖДА – синдром, характеризующийся нарушением синтеза гемоглобина вследствие дефицита железа и проявляющийся анемией. По данным ВОЗ, частота ЖДА у беременных в разных странах колеблется от 21 до 80%, если судить по уровню гемоглобина, и от 49 до 99% – по уровню сывороточного железа [3].

Увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) во время беременности на 40–45%, преимущественно за счет объема циркулирующей плазмы, сопровождается постепенным снижением гемоглобина и гематокрита, что принято считать физиологической анемией беременных. Кроме того, железодефицитные состояния (ЖДС) у беременных обусловлены повышенным потреблением железа матерью и плодом на фоне его недостаточного экзогенного поступления и/или усвоения и могут встречаться на любом сроке гестации [4].

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), нижним пределом для уровня гемоглобина у беременных считается <110 г/л в I и III триместрах, <105

г/л во II триместре (CDC, 1998) [5]. Критериями постановки диагноза являются снижение гемоглобина менее 110 г/л, снижение ферритина сыворотки менее 30 мг/дл.

Отсутствие лечения беременных с латентным дефицитом железа приводит к развитию манифестного дефицита железа у 65% и увеличению частоты осложненного течения беременности, таких как угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития и гипоксия плода, преждевременные роды, слабость родовой деятельности, патологические кровотечения, инфекционные осложнения [4]. Анемия у беременных сопровождается изменениями в маточно-плацентарном комплексе. В миометрии развиваются дистрофические процессы, в плаценте отмечается гипоплазия, снижается уровень прогестерона, эстрadiола, плацентарного лактогена, что приводит к нарушениям маточно-плацентарной и плодовой гемодинамики [6]. Кроме того, выраженный дефицит железа может приводить к развитию анемии у детей и отставанию в психомоторном и умственном развитии [7–9].

С целью диагностики железодефицитной анемии у беременных показано проведение скрининга у беременных

начиная с 5–6 недели. При первичном обращении к врачу рекомендуется определение уровней Hb (гемоглобин), RBC (эритроциты), Ht (гематокрит), СЖ (сывороточное железо), КНТ (коэффициент насыщения трансферрина железом), СФ (сывороточный ферритин). СФ – первый и основной показатель, который снижается при недостатке железа (в норме 32–35 мкг/л). Кроме того, значение его не меняется в случае приема препарата железа накануне исследования (в отличие от железа сыворотки), поэтому именно ферритин является основным тестом для выявления железодефицита у беременных [5, 10, 11].

С учетом диагностических критериев ЖДС необходимо определить степень выраженности дефицита железа: предлатентный дефицит железа (ПДЖ), латентный (ЛДЖ), манифестный дефицит железа (МДЖ), степень выраженности анемии [1].

К признакам железодефицитной анемии относятся следующие лабораторные показатели [11]: гемоглобин ниже 110 г/л, эритроцитов менее 3,5 млн, цветовой показатель менее 0,8–0,85, гематокрит менее 0,30–0,33, сывороточное железо менее 10 мкмоль/л (10 мкг/л).

Терапия при подтверждении железодефицита зависит от степени выраженности анемии и наличия сопутствующих изменений.

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению железодефицитных состояний у беременных и родильниц, золотым стандартом патогенетического лечения при манифестном дефиците железа легкой степени тяжести у беременных является применение препаратов железа внутрь [4].

При анемии легкой степени (гемоглобин более 90 г/л) показана терапия пероральными препаратами железа в виде солей железа (II) или полимальтозы железа (III), 160–200 мг в день предпочтительно натощак за 1 час до еды, желательно в несколько приемов. Такое же лечение применяют при истощении запасов железа на начальных этапах беременности (уровень ферритина ниже 30 мкг/л) на фоне отсутствия анемии, поскольку в период беременности потребность в железе возрастает [5, 12].

Эксперты ВОЗ рекомендуют использовать:

- пероральные лекарственные средства (удобство применения, лучшая переносимость);
- препараты Fe<sup>2+</sup>, а не Fe<sup>3+</sup> (лучшая абсорбция);
- сульфат железа – FeSO<sub>4</sub>;
- препараты с замедленным выделением Fe<sup>2+</sup> (лучшая абсорбция и переносимость) [3].

Всасывание железа увеличивается под влиянием аскорбиновой кислоты, причем двухвалентное железо всасывается лучше из желудочно-кишечного тракта, чем трехвалентное. Реакция организма проявляется увеличением количества ретикулоцитов уже через 7 дней от начала лечения, хотя восстановление запаса железа происходит медленно, в течение нескольких месяцев [13].

Оценку эффективности лечения МДЖ рекомендуется проводить через 2–3 нед. от начала лечения путем подсчета процентного роста значений гематологических показателей (гемоглобина, гематокрита, эритроцитов) по отношению к исходному уровню. Повышение гемоглоби-

на менее чем на 6% (2% в неделю), гематокрита – менее чем на 1,5% (0,5% в неделю), эритроцитов – менее чем на 3% (1% в неделю) свидетельствует о неэффективности лечения [1, 4]. Нормализация показателей красной крови наступает только через 5–8 нед. лечения, при этом общее состояние пациенток улучшается гораздо раньше [4, 5].

На кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России нами было проведено исследование, целью которого явилось изучение эффективности применения препарата, содержащего железа сульфат (Ferrous sulfate) и аскорбиновую кислоту (Ascorbic acid) у беременных с латентной и манифестной формами дефицита железа. Таким препаратом на российском рынке является Сорбифер Дурулес, который содержит сульфат железа 320 мг, что эквивалентно содержанию двухвалентного железа в количестве 100 мг и 60 мг аскорбиновой кислоты.

Нами были обследованы 66 беременных с дефицитом железа разной степени выраженности.

Критериями включения были:

- беременные с латентной и манифестной формами дефицита железа;
- согласие пациентки на участие в клиническом исследовании.

Критериями исключения явились:

- наличие аллергической реакции к применяемому препарату;
- тяжелые формы анемии.

Пациентки были разделены на две группы. В 1 группу вошли 36 беременных с ЛДЖ, возраст пациенток составил  $29,7 \pm 3,3$  лет (от 23 до 36 лет). Во 2 группу вошли 30 беременных с МДЖ, легкой степенью анемии, возраст беременных был  $30,9 \pm 3,8$  лет (от 23 до 37 лет).

Из анамнеза: возраст наступления менархе у пациенток 1 группы был равен  $12,8 \pm 0,8$  (от 11 до 14 лет), во 2 группе –  $12,7 \pm 0,7$  (от 12 до 14 лет). Продолжительность менструации у пациенток 1 группы была  $2,8 \pm 0,7$  дня (от 2 до 4 дней), длительность менструального цикла –  $28 \pm 2,1$  (от 23 до 32 дней), у пациенток 2 группы, соответственно,  $4,2 \pm 1,0$  дня (от 3 до 6 дней),  $28,4 \pm 2,2$  (от 24 до 32 дней).

Количество беременностей в 1 группе –  $1,6 \pm 0,7$  (от 1 до 4 беременностей), во второй группе –  $1,5 \pm 0,7$  (также от 1 до 4 беременностей).

Количество родов у пациенток 1 группы в анамнезе было равно 13 (36,1%), у пациенток 2 группы – 12 (40%). Количество одних родов в анамнезе у беременных 1 группы были у 11 пациенток (30,5%), 2 родов – у 2 беременных (5,6%). У пациенток 2 группы 1 роды в анамнезе были у 9 пациенток (30%), 2 роды – у 3 пациенток (10%).

Количество абортов в анамнезе у пациенток 1 группы было у 8 пациенток (22,2%), во 2 группе – у 2 пациенток (6,7%).

Анализируя полученные данные, обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток 2 группы в анамнезе более продолжительные менструации, что могло

привести впоследствии к более выраженному дефициту железа. Общее количество родов у пациенток 2 группы несколько больше за счет 2 родов, что также может способствовать более выраженному дефициту железа в последующем. Однако данные недостоверны.

При изучении гинекологического анамнеза было выявлено, что у 6 пациенток (16,7%) 1 группы и у 5 пациенток (16,7%) 2 группы была до беременности диагностирована миома матки. Патология эндометрия в анамнезе, по поводу чего было проведено раздельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии с последующим гистологическим исследованием соскобов, была обнаружена у 6 пациенток (16,7%) 1 группы и у 4 пациенток (13,3%) 2 группы.

По данным литературы, частота встречаемости миомы матки и патологии эндометрия у пациенток в анамнезе способствует развитию более выраженного дефицита железа и анемии [1, 4]. Однако, по данным нашего исследования, заметных отличий выявлено не было.

При изучении экстрагенитальной патологии, в частности наличия в анамнезе хронического гастрита, колита, которые могут способствовать развитию анемии, были получены следующие результаты: у пациенток 1 группы данная патология была выявлена у 5 пациенток (13,9%), во 2 группе – у 7 (23,3%).

Обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток 2 группы с более выраженным дефицитом железа и анемией частота встречаемости хронического гастрита и колита в анамнезе наблюдается в 1,7 раза чаще. Однако данные недостоверны.

Срок беременности, при котором был выявлен дефицит железа разной степени выраженности, был следующим. У пациенток 1 группы –  $10,6 \pm 2,9$  нед. (от малого срока беременности до 16 нед.), во 2 группе –  $20,5 \pm 5,0$  нед. беременности (от 12 до 28 нед.).

При проведении ультразвукового исследования плода у наблюдавших беременных патологии выявлено не было. При проведении допплерометрии у пациенток 1 группы на момент выявления дефицита железа патологии выявлено не было. Во 2 группе у 5 беременных

(16,7%) были обнаружены нарушения гемодинамики в системе «мать – плацента – плод».

При проведении лабораторных исследований были получены следующие результаты: уровень гемоглобина у пациенток 1 группы был равен  $113,4 \pm 3,1$  г/л ( $110-120$  г/л), во 2 группе –  $97,9 \pm 5,8$  г/л ( $90-109$  г/л). Количество эритроцитов у беременных 1 группы –  $3,7 \pm 0,04 \times 10^{12}/\text{л}$  ( $3,7-3,85 \times 10^{12}/\text{л}$ ). У беременных 2 группы –  $3,46 \pm 0,1 \times 10^{12}/\text{л}$  ( $3,3-3,7 \times 10^{12}/\text{л}$ ). Уровень ферритина в сыворотке крови у беременных 1 группы –  $25,0 \pm 2,1$  мкг/л (от 22 до 30 мкг/л). У беременных 2 группы –  $16,1 \pm 2,1$  мкг/л (от 13 до 20 мкг/л). Уровень железа в сыворотке у беременных 1 группы  $14,6 \pm 0,95$  мкмоль/л (от 13,2 до 16,5 мкмоль/л). У беременных 2 группы –  $10,4 \pm 1,7$  мкмоль/л (от 7,2 до 12,4 мкмоль/л). Коэффициент насыщения трансферрина железом у беременных 1 группы равен  $16,8 \pm 0,8\%$  (от 15 до 19%). У пациенток 2 группы –  $13,8 \pm 1,2\%$  (от 11 до 16%).

В качестве лечения был назначен препарат, содержащий железа сульфат (Ferrous sulfate) и аскорбиновую кислоту (Ascorbic acid).

Беременным 1 группы препарат был назначен только на 1 месяц по 1 таблетке 2 раза в день с целью восполнения дефицита железа в связи с тем, что проявлений анемии у данной категории пациенток не было. Проводили динамическое наблюдение за показателями крови через 1 месяц лечения и через 2 месяца, то есть через 1 месяц отсутствия приема препарата.

Пациентки 2 группы получали препарат по 1 таблетке 2 раза в день в течение 2 месяцев, динамическое наблюдение за лабораторными показателями проводилось через 1 и 2 месяца лечения.

Были получены следующие данные: у пациенток 1 группы через 1 месяц уровень гемоглобина был равен  $119,1 \pm 2,9$  г/л ( $115-125$  г/л), через 2 месяца –  $117 \pm 2,2$  г/л ( $113-122$  г/л). Во 2 группе через 1 месяц лечения гемоглобин был равен  $103,6 \pm 5,4$  г/л ( $95-115$  г/л), через 2 месяца –  $109,1 \pm 5,1$  г/л ( $100-120$  г/л) (табл.).

Другие показатели крови у беременных 1 и 2 групп через 1 и 2 месяца наблюдений (эритроциты, уровень

● **Таблица.** Показатели лабораторного обследования беременных 1 и 2 групп до лечения, через 1 и 2 месяца на фоне лечения  
● **Table.** Parameters of laboratory examination of pregnant women of 1 and 2 groups before treatment, after 1 and 2 months on the background of treatment

Показатели	До лечения		1 месяц		2 месяца	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
Гемоглобин, г/л	$113,4 \pm 3,1$	$97,9 \pm 5,8$	$119,1 \pm 2,9^*$	$103,6 \pm 5,4^{**}$	$117 \pm 2,2^*$	$109,1 \pm 5,1^{**}$
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$3,7 \pm 0,04$	$3,46 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,05^*$	$3,5 \pm 0,1^{**}$	$3,8 \pm 0,06^*$	$3,57 \pm 0,1^{**}$
Ферритин, мкг/л	$25,0 \pm 2,1$	$16,1 \pm 2,1$	$28,7 \pm 1,8^*$	$19,9 \pm 2,2^{**}$	$27,9 \pm 1,9^*$	$24,7 \pm 1,8^{**}$
Сывороточное железо, мкмоль/л	$14,6 \pm 0,95$	$10,4 \pm 1,7$	$18,6 \pm 0,9^*$	$15,1 \pm 2,0^{**}$	$18,2 \pm 0,9^*$	$19,6 \pm 2,6^{**}$
Коэффициент насыщения трансферрина железом, %	$16,8 \pm 0,8$	$13,8 \pm 1,2$	$20,2 \pm 1,5^*$	$17,4 \pm 1,2^{**}$	$19,5 \pm 1,4^*$	$19,7 \pm 1,2^{**}$

\* $<0,05$  при сравнении с показателями 1 группы до лечения.

\*\* $<0,05$  при сравнении с показателями 1 группы до лечения.

ферритина, железа, коэффициент насыщения трансферрина железом) представлены в таблице.

Анализируя полученные результаты, мы видим, что все лабораторные показатели достоверно отличаются от показателей до лечения. У беременных 1 группы нет достоверных изменений между показателями через 1 и 2 месяца наблюдений, так как в этот период пациентки не получали препарат железа. И даже отмечается незначительное снижение некоторых показателей, но при сравнении с лабораторными данными до лечения результаты достоверно отличаются.

При проведении ультразвукового исследования плода и допплерометрии у беременных через 1 и 2 месяца наблюдений ни в одном случае нарушений выявлено не было.

Таким образом, препарат, содержащий железа сульфат (Ferrous sulfate) и аскорбиновую кислоту (Ascorbic acid), может быть рекомендован для восполнения дефицита железа у беременных с ЛДЖ с целью профилактики развития анемии, у пациенток с МДЖ для лечения анемии и профилактики развития возможных осложнений у беременных, связанных с данным состоянием. То есть более раннее выявление ЛДЖ и его устранение приводят к профилактике развития анемии в последующем. На российском рынке таким препаратом может являться Сорбифер Дурулес, содержащий в своем составе железа сульфат и аскорбиновую кислоту. Препарат давно зарекомендовал себя как безопасное и эффективное средство при лечении и профилактике ЖДА, что доказано клинически. 

Поступила/Received 04.03.2019

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Доброхотова Ю.Э., Бахарева И.В. Железодефицитная анемия беременных: профилактика и лечение. *РМЖ*. 2018;26(2-1):59-64. [Dobrokhotova Yu. E., Bakhareva I.V. Iron deficiency anemia of pregnant women: prevention and treatment. *RMJ*. 2018;26(2-1): 59- 64.] (In Russ.)
2. Friedrich J.R., Friedrich B.K. Prophylactic Iron Supplementation in Pregnancy: A Controversial Issue. *Biochem Insights*. 2017;27:10 doi: 10.1177/1178626417737738.
3. Протопопова Т.А. Железодефицитная анемия и беременность. *РМЖ. Мать и дитя*. 2012;20(17):862-866. [Protopopova T.A. Iron deficiency anemia and pregnancy. *RMJ. Mother and child* [RMJ. Mat' i ditya]. 2012;20(17): 862- 866.] (In Russ.)
4. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц. РОАГ. ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава России. 2013:26. [Federal clinical guidelines. Diagnostics, prevention and treatment of iron deficiency in pregnant women and mothers in childbirth. FSBU «Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2013:26.] (In Russ.)
5. Клинические рекомендации. Кровесберегающие технологии в акушерской практике. 2014:31. [Clinical recommendations. Blood-
- saving technologies in obstetric practice. 2014:31.] (In Russ.)
6. Badfar G, Shohani M, Soleymani A, Azami M. Maternal anemia during pregnancy and small for gestational age: A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;1:131. doi: 10.1080/14767058.2017.1411477.
7. Bencaiova G, Burkhardt T, Breymann C. Anemia -prevalence and risk factors in pregnancy. *Eur. J. Intern. Med.* 2012;23(6):529-533.
8. Крючкова А.В., Пятницина С.И., Кондусовая Ю.В. Железодефицитная анемия и беременность (сравнительная эффективность лечения ЖДА у беременных различными препаратами железа). *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2011;5(16):43-44. [Kryuchkova A.V., Pyatnitsina S.I., Kondusova Yu. V. Iron-deficiency anemia and pregnancy (comparative effectiveness of treatment of IDA in pregnant women with different iron medications). *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy* [Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii]. 2011;5(16):43-44.] (In Russ.)
9. Самсыгина Г.А. Железодефицитная анемия у беременных женщин и детей. *Педиатрия*. 2014;3:34-37. [Samsygina G.A. Iron deficiency anemia in pregnant women and children. *Pediatrics [Pediatriya]*. 2014;3:34-37.] (In Russ.)
10. Beucher G, Grossetti E, Simonet T, et al. Iron deficiency anemia and pregnancy Prevention and treatment. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2011;40(3):185- 200.
11. Khalafallah A.A., Dennis A.E. Iron deficiency anaemia in pregnancy and postpartum: pathophysiology and effect of oral versus intravenous iron therapy. *J. Pregnancy*. 2012;630:519.
12. Стуклов Н.И., Луговая Е.О., Леваков С.А. Новые возможности прогнозирования и оценки эффективности лечения железодефицитной анемии. *Фарматека*. 2010;9:72-76. [Stuklov N.I., Lugovaya E.O., Levakov S.A. New possibilities for prognostication and evaluation of the effectiveness of iron-deficiency anemia treatment. *Pharmacy [Farmateka]*. 2010;9:72-76.] (In Russ.)
13. Левашова О.В., Коломиец Д.И. Структура назначения железосодержащих препаратов беременным женщинам при железодефицитной анемии в условиях типичной амбулаторной практики. Материалы международной конференции: Современные стратегии и технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных разного возраста, страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями. 2018:167-172. [Levashova O.V., Kolomieci D.I. Structure of prescribing iron-containing drugs for pregnant women in case of iron-deficiency anemia in typical outpatient practice. Materials of the international conference: Modern strategies and technologies of prevention, diagnostics, treatment and rehabilitation of patients of different ages suffering from chronic noninfectious diseases. 2018:167-172.] (In Russ.)

# 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., Фетоплацентарная недостаточность и перинатальные осложнения у беременных с железодефицитной анемией. РМЖ. 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. Грибкова И.В., Холовна-Волоскова М.Э., Поликова К.И., Степанова В.Н., Дубовцева В.А., Фисун А.Г., Давыдовская М.В., Ермолова Т.Н.

Фармакоэкономический анализ применения пероральных препаратов железа для лечения и профилактики железодефицитной анемии беременных. Акушерство и гинекология. 2018; 3:

# ВПЧ-ассоциированные заболевания у женщин и мужчин: принципы диагностики, лечения, профилактики

**Н.М. НАЗАРОВА, С.В. ПАВЛОВИЧ, Д.И. АТТОЕВА**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

## Информация об авторах:

**Назарова Ниса Мирзоевна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 438-69-34; e-mail: grab2@yandex.ru

**Павлович Станислав Владиславович** – к.м.н., доцент Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 438-69-34

**Аттоева Джамиля Исмаиловна** – аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 438-14-03

## РЕЗЮМЕ

Папилломавирусная инфекция у женщин и мужчин вызывает доброкачественные, предраковые и злокачественные заболевания аногенитальной области. Основную роль в раннем выявлении ВПЧ-ассоциированных заболеваний у женщин играет лабораторная диагностика, однако для выявления ВПЧ-ассоциированных заболеваний у мужчин не существует утвержденных тестов. Обследование половых партнеров пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями аногенитальной области является обоснованным и важным звеном в профилактике рака.

**Ключевые слова:** цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, рак шейки матки, аногенитальные кондиломы, активированная глицирризиновая кислота

**Для цитирования:** Назарова Н.М., Павлович С.В., Аттоева Д.И. ВПЧ-ассоциированные заболевания у женщин и мужчин: принципы диагностики, лечения, профилактики. *Медицинский совет*. 2019; 7: 82-86. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-82-86>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# HPV-associated diseases in women and men: principles for diagnosis, treatment, prevention

**Niso M. NAZAROVA, Stanislav V. PAVLOVICH, Dzhamilya I. ATTOEVA**

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, 4 Oparina St.

## Author credentials:

**Nazarova Niso Mirzoevna** – Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(495) 438-69-34; e-mail: grab2@yandex.ru

**Pavlovich Stanislav Vladislavovich** – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(495) 438-69-34

**Attoeva Dzhamilya Ismailovna** – a postgraduate student, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (495) 438-14-03

## ABSTRACT

Human papillomavirus infection in women and men causes benign, premalignant and malignant diseases of the anogenital area. Laboratory diagnosis plays a major role in early detection of HPV-associated diseases in women, but there are no approved screening modalities, which can detect HPV-associated diseases in men. Examination of the sexual partners of patients with anogenital HPV diseases is a substantiated and important link in a chain of cancer prevention methods.

**Keywords:** cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, cervical cancer, anogenital warts, activated glycyrrhizic acid

**For citing:** Nazarova N.M., Pavlovich S.V., Attoeva D.I. HPV-associated diseases in women and men: principles for diagnosis, treatment, prevention *Meditinsky Sovet*. 2019; 7: 82-86. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-82-86>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**В**ирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из самых распространенных вирусов, передаваемых половым путем [1, 2], а также причиной широкого спектра онкологических заболеваний как у женщин, так и у мужчин, в их числе рак шейки матки (РШМ), вульвы, влагалища, анального канала, пениса, головы и шеи. ВПЧ также является причиной развития аногенитальных (венерических) бородавок, респираторного рецидивирующего папилломатоза и других заболеваний [3]. В настоящее время продолжают оставаться актуальными вопросы периодичности наблюдения пациенток с выявленным ВПЧ высоконкогенных типов, а также целесообразности проведения оценки ВПЧ-статуса мужчины.

Как известно, инфицирование ВПЧ характерно преимущественно для молодых, сексуально активных людей. Многочисленные исследования свидетельствуют о значительной распространенности ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ ВР) среди женщин и мужчин моложе 30 лет [1–3].

Факторами риска инфицирования ВПЧ являются: ранний возраст начала половой жизни, три и более половых партнера, сопутствующие генитальные инфекции, анальные половые контакты, иммуносупрессивные заболевания.

В настоящее время выделен и описан 201 тип ВПЧ. В соответствии с международными эпидемиологическими исследованиями выделяют 18 высоконкогенных типов ВПЧ, а именно: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, и 82, связанных с развитием рака генитальной области. Низкоонкогенными типами являются ВПЧ 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 и 81, вызывающие доброкачественные изменения (остроконечные кондиломы) [4].

По результатам исследования, в котором было охвачено 100% населения США (2004–2008), было выявлено, что за 1 год в США регистрируется около 33 300 случаев ВПЧ-ассоциированного рака. Ежегодно 21 300 случаев ВПЧ-ассоциированного рака диагностируется среди женщин, 12 100 – среди мужчин. Так, высоконкогенные типы ВПЧ явились причиной 91% случаев РШМ и рака ануса, 69% – вульвы, 75% – влагалища, 63% – пениса [5, 6].

Структура ВПЧ-ассоциированных заболеваний у женщин представлена остроконечными и плоскими кондиломами, цервикальными интраэпителиальными неоплазиями разной степени тяжести, РШМ.

Остроконечные кондиломы (аногенитальные бородавки) – заболевание, характеризующееся появлением экзофитных и эндофитных разрастаний на коже и слизистых оболочках наружных половых органов, уретры, влагалища, шейки матки, перианальной области. Выделяют несколько клинических разновидностей аногенитальных бородавок: остроконечные кондиломы, бородавки в виде папул, поражения в виде пятен, внутриэпителиальную неоплазию, бовеноидный папулез и болезнь Боуэна, гигантскую кондилому Бушке – Левенштайна. На шейке матки чаще встречаются остроконечные и плоские кондиломы.

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) – заболевания, для которых характерно нарушение созревания и дифференцировки многослойного плоского эпителия. При CIN I клетки с атипиею занимают менее 1/3 эпителиального пласта, при CIN II – 2/3, при CIN III – всю

толщу эпителиального пласта, в котором уже не дифференцируются слои, однако прорастание в нижележащие ткани отсутствует. Заболевание часто протекает бессимптомно. В 15% случаев CIN I прогрессирует в CIN II–III, с последующей прогрессией в 30% случаев в CIS. Согласно международной гистологической классификации, CIS – опухоли из плоского эпителия и их предшественники: плоскоклеточный рак, плоскоклеточный рак с началом инвазии (микроинвазивный), дисплазия шейки матки и рак *in situ*; опухоли из железистого эпителия и их предшественники:adenокарцинома, аденоакарцинома с началом инвазии, аденоакарцинома *in situ*, дисплазия железистого эпителия.

Для диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в практике используются следующие методы исследования: цитологический, молекулярно-генетические (генотипирование ВПЧ с определением вирусной нагрузки), расширенная кольпоскопия и вульво-вагиноскопия, биопсия шейки матки (по показаниям), гистологический, а также иммуноцитохимический и иммуногистохимические методы (по показаниям).

Цитологический тест позволяет выявить как диспластические поражения разной степени выраженности, так и инвазивный рак.

В настоящее время с учетом этиологической роли ВПЧ в развитии дисплазии и РШМ особое внимание уделяется классификации Бетесда (2014). Ее значимость заключается в разделении цитологических мазков на три категории: норма (NILM); мазки неопределенного значения (ASCUS); внутриэпителиальные поражения низкой и высокой степени (LSIL, HSIL).

В настоящее время в России цервикальный скрининг включает взятие цитологического мазка. Согласно приказу Минздрава России от 26.10.2017 г. № 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения», обследование проводится в два этапа. Первый этап – цитологическое исследование мазка с шейки матки проводится для женщин в возрасте от 30 до 60 лет 1 раз в 3 года с целью выявления патологии шейки матки; второй этап – проводится с целью дополнительного обследования и уточнения диагноза и включает в себя консультацию врачом акушером-гинекологом женщин с аномальными результатами цитологического мазка.

Согласно рекомендациям Американского общества рака (ACS, American Cancer Society), Американского общества клинической онкологии (ASCP, American Society for Clinical Pathology), скрининг РШМ проводится с 21 года. Женщинам в возрасте от 21 до 29 лет цитологическое исследование должно проводиться 1 раз в 3 года. Женщинам от 30 до 65 лет рекомендовано проведение комбинированного теста (*co-test*), который включает в себя ВПЧ-тестирование 1 раз в 5 лет и цитологический мазок каждые 3 года. Доказано, что при применении *co-test* по сравнению с цитологическим исследованием риск заболеваемости РШМ снижается [7]. Цервикальный скрининг следует проводить женщинам до 65 лет при условии, что в течение последних 10 лет результат цитологического исследования соответствовал норме и предыдущий скрининг был проведен не более 5 лет назад. Женщинам с гистологическим диагнозом CIN II, CIN III или

CIS в анамнезе проводится ежегодный комбинированный тест в течение последующих 20 лет с момента лечения [7].

Согласно новым рекомендациям ASCO (2017), в первичном скрининге РШМ ВПЧ-тест используется с 21 года каждые 5 лет. В случае положительного теста проводятся генотипирование ВПЧ, цитологическое исследование и кольпоскопия.

Выбор тактики ведения пациенток с цитологическими заключениями «плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести (HSIL)» определен приказом Минздрава РФ от 07.11.2012 г. № 599н, в соответствии с которым таким пациенткам проводятся ВПЧ-тестирование, расширенная кольпоскопия с последующим выполнением прицельной биопсии шейки матки и кюретажем цервикального канала (по показаниям). При гистологическом подтверждении CIN II / CIN III (HSIL) пациентке проводится конусовидное иссечение патологически измененных тканей шейки. Гистологическое заключение, помимо верификации основного диагноза, должно включать в себя информацию о состоянии краев гистологического материала. Так, наличие CIS в краях удаленного образца свидетельствует о высоком риске рецидива.

Целью лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний является удаление экзофитных кондилом области наружных половых органов, влагалища, шейки матки и атипически измененного эпителия шейки матки (CIN II–III).

Принципом лечения является комплексный подход, включающий использование различных методов деструкции неопластических образований (петлевая электроэкскизия (LEEP), радиоволновая, аргоноплазменная и CO<sub>2</sub>-лазерная абляция). Эксцизия является предпочтительной, поскольку при этом возможно гистологическое исследование материала [7].

В настоящее время проводится поиск лекарственных средств, активизирующих иммунную систему и способствующих элиминации ВПЧ. Ряд исследователей полагают, что локальная деструкция очагов поражения 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.

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

Механизм действия активированной глицерризиновой кислоты связан с ее способностью индуцировать синтез собственных (эндогенных) интерферонов. При применении спрея Эпиген Интим отмечается снижение уровня иммуноглобулина G и повышение уровня иммуноглобулинов M и A. Прямое противовирусное действие активированной глицерризиновой 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, способствует быстрому восстановлению слизистой оболочки. Системная абсорбция активированной глицерризиновой кислоты не значительна. После местного применения в плазме крови активный компонент определяется в следовых количествах.

Проведенные исследования за последние годы показывают эффективность использования глицерризиновой кислоты при папилломавирусной инфекции (ПВИ) и ассоциированных с ней заболеваниях у женщин.

Так, применение глицерризиновой кислоты изучено в одноцентровом слепом плацебо-контролируемом исследовании у 100 женщин репродуктивного возраста с генитальной вирусной инфекцией: 1-я группа – с ПВИ (n = 30), 2-я группа – с типичной формой генитального герпеса (n = 30), 3-я группа – с ЦМВ (n = 30), группа контроля (n = 10). В каждой группе проводилась монотерапия спреем Эпиген Интим (n = 20) или плацебо (n = 10). По сравнению с плацебо на фоне применения спрея Эпиген Интим отмечалось быстрое купирование симптомов ПВИ. Отмечено значительное уменьшение экзофитных образований в размере и общей площади поражения [8].

При анализе действия активированной глицерризиновой кислоты на уровень тканевых матриксных металлопротеиназ (ММР) после лечения выявлено достоверное снижение уровня протеолитических ферментов до контрольных значений: в 1-й группе уровень ММР-1 снизился в 2,25 раза по сравнению с их исходными значениями, во 2-й группе – в 1,9 раза, в 3-й группе уровень снизился незначительно. Терапия спреем Эпиген Интим способствовала повышению протективных свойств слизистой вульвы за счет повышения до контрольных значений уровня тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP): в 1-й группе уровень TIMP-1 повысился в 1,6 раза по сравнению с исходными значениями, во 2-й группе – на 20%, в 3-й группе повышение маркера было статистически незначимым. При применении плацебо во всех группах отмечено дальнейшее прогрессирование нарушений в системе ММР-1/TIMP-1: отмечались повышение уровня MMP и снижение содержания TIMP [8].

При применении активированной глицерризиновой кислоты после физиохирургического лечения заболеваний шейки матки, ассоциированных с ПВИ, отмечена полная эпителизация через 4–5 нед. у 2/3 пациенток. Отторжение струпа в 1-й группе происходило на 5–7-е сут у 70% женщин, во 2-й группе – только у 27%. Аллергических реакций или побочных эффектов, связанных с применением активированной глицерризиновой кислоты, не было отмечено [9].

В проведенном в 2007 г. исследовании С.В. Ключаревой и соавт. оценивалась эффективность монотерапии и комбинированного лечения остроконечных кондилом у 152 женщин репродуктивного возраста. В 1-й группе (n = 52) была проведена лазеротерапия, во 2-й (n = 46) – лазеротерапия + системная иммунокоррекция, в 3-й (n = 54) – лазер-

ротерапия + системная иммунокоррекция + местно спрей Эпиген Интим. Авторы полагают, что комбинированное лечение с местной иммунотерапией значительно снижает риск возникновения рецидива заболевания. Так, в течение 12 мес. после лечения частота рецидивов в 1-й группе составила 34,6%, во 2-й – 21,7%, в 3-й – 11,1%.

Сравнительное исследование с участием 56 женщин с персистенцией ВПЧ (1-я группа ( $n = 25$ ), применяющая препарат активированной глициризиновой кислоты, 2-я группа ( $n = 31$ ) – контроля) показало, что на фоне лечения препаратом активированной глициризиновой кислоты в течение 3 мес. количество больных с персистенцией ВПЧ-инфекции, предъявлявших жалобы на периодические зуд, жжение и/или обильные выделения из влагалища, уменьшилось почти в 2 раза (с 28% до 16,7%), по истечении 6 мес. подобные жалобы сохранились только у 2-х человек (10%). В контрольной группе количество человек с жалобами в течение 1 года достоверно не изменилось ( $p < 0,05$ ). По результатам цитологической картины в динамике в группе, получавшей лечение, улучшение отмечено у 29% в сравнении с исходными данными, что достоверно чаще, чем в контрольной группе (3,2%) [10].

По аналогии с женщинами, большинство мужчин, которые инфицированы ВПЧ (независимо от типа), не имеют клинических симптомов заболеваний, связанных с инфекцией. ПВИ в большинстве случаев у мужчин также проходит транзиторно, и ВПЧ может не выявляться через 1–2 года, не вызывая проблем со здоровьем.

Низкоонкогенные типы ВПЧ у мужчин могут также являться причиной возникновения аногенитальных кондилом, высокоонкогенные типы ВПЧ могут вызывать рак полового члена, анальный рак, рак горла (Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC)) [11]. Результаты статистических исследований показали, что около 1% сексуально активных мужчин в США больны аногенитальными бородавками. По данным CDC (2015), ежегодно в США среди мужчин выявляются новые случаи ВПЧ-ассоциированного рака: полового члена – у 800, анальный рак – у 1100, рак горла – у 5700. Высокий риск развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний имеют мужчины, имеющие контакты с мужчинами (частота анального рака в 17 раз выше по сравнению с мужчинами, имеющими контакты только с женщинами); мужчины, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), с большей вероятностью заболевают анальным раком и распространенными формами аногенитальных кондилом, которые трудно поддаются лечению.

У большинства мужчин, которые инфицированы ВПЧ, отсутствуют симптомы, у небольшой части мужчин, инфицированных вирусом, развиваются ВПЧ-ассоциированные заболевания: аногенитальные бородавки, анальный рак, рак полового члена, рак горла и др.

Клиническая картина при аногенитальных бородавках у мужчин характеризуется наличием образований на пенисе, яичках, в области паха, бедер, анальной области, которые могут появиться через нескольких недель или месяцев после сексуального контакта с инфицированным человеком.

Симптомами анального рака являются анальное кровотечение, боль, зуд, увеличение лимфатических узлов

**Помогает  
сохранить интимное  
здоровье женщины**

**Эпиген**  
**Интим**  
спрей





**СПРЕЙ для наружного и местного применения 0,1%**

**Действующее вещество –  
глициризиновая кислота  
активированная**

**Форма выпуска: флаконы 60 мл и 15 мл**



**Обладает активностью в  
отношении вируса папилломы  
человека, герпесвируса  
1 и 2 типа, цитомегаловируса**



**Разрешен к применению  
на всех сроках беременности  
и лактации**



**Укомплектован специальной  
вагинальной насадкой для  
равномерного орошения  
влагалища и шейки матки**

**Спрей Эпиген Интим –  
местное средство с прямым  
противовирусным, противовоспалительным  
и регенерирующим эффектом**

Произведено по заказу «Хемигруп Франс С.А.», Франция  
для ООО «Инвар», Россия

[www.epigen.ru](http://www.epigen.ru)      [www.invar.ru](http://www.invar.ru)

Реклама

в анальной или паховой области, изменения функционирования кишечника или формы стула.

Первыми признаками рака полового члена являются изменение цвета, утолщение кожи, поздними признаками – эрозия или язва в области полового члена, в некоторых случаях они могут быть болезненными и кровоточить.

Симптомами рака горла являются: боль в горле или ухе, которая не проходит длительное время; постоянный кашель; боль или нарушение глотания, дыхания; потеря веса; охриплость голоса или его другие изменения длительностью более 2 нед.

ВПЧ передается половым путем, чаще всего во время вагинального или анального полового контакта. Инфицирование ВПЧ обычно не вызывает никаких симптомов, большинство инфицированных мужчин могут передавать его своим половым партнерам. Мужчины могут быть инфицированы ВПЧ и оставаться носителями в течение как нескольких месяцев, так и многих лет.

При скрининге анального рака у мужчин используется цитологическое исследование анального эпителия (анальный Пап-тест). Не существует утвержденных тестов для выявления генитальных бородавок у мужчин. В большинстве случаев генитальные бородавки (остроконечные кондиломы) видны невооруженным глазом, для выявления плоских бородавок используется тест с раствором уксусной кислоты. В настоящее время не существуют скрининговые тесты для выявления рака полового члена, следовательно, поиск теста для определения ВПЧ-статуса мужчин является актуальным.

Медикаментозное лечение ВПЧ-носительства как мужчинам, так и женщинам не рекомендуется, проводится лечение только заболеваний, ассоциированных с ВПЧ. Аногенитальные бородавки можно удалить хирургическим путем или с помощью крио-, лазеро-, радиоволновой или медикаментозной терапии.

Аногенитальные бородавки часто рецидивируют в течение нескольких месяцев после лечения, поэтому возможно повторение процедуры их удаления. Исследования, проведенные за последние годы, показывают эффективность использования активированной глицирризиновой кислоты при ПВИ и ассоциированных с ней заболеваниях у женщин,

следовательно, ее использование у мужчин (половых партнеров) в комплексной терапии кондилом может способствовать значительному снижению рецидива заболевания и риска передачи ВПЧ.

В настоящее время имеется безопасная и эффективная вакцина от ВПЧ (гардасил), которая предотвращает инфицирование четырьмя типами ВПЧ, два из которых вызывают остроконечные кондиломы, а два являются причиной некоторых видов рака. В России зарегистрирована и применяется с 2007 г. четырехвалентная вакцина (гардасил) против ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов. Согласно инструкции, вакцина защищает от РШМ, рака вульвы, рака влагалища, анального рака, аногенитальных кондилом, цервикальной, анальной, вульварной и вагинальной интраэпителиальных неоплазий и аденокарциномы *in situ*. Рекомендована девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 45 лет, а также мальчикам и мужчинам в возрасте от 9 до 26 лет. Вакцинация предотвращает инфицирование при первом половом контакте, вследствие этого ее наибольшая эффективность наблюдается при вакцинации еще до начала половой жизни [12]. Презервативы при правильном применении могут снизить вероятность инфицирования ВПЧ и риск развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний, однако не могут полностью защитить, т.к. вирус может находиться и в других областях, не защищенных презервативом.

Таким образом, ПВИ у женщин и мужчин вызывает доброкачественные, предраковые и злокачественные заболевания различных отделов половых путей. Основную роль в раннем выявлении ВПЧ-ассоциированных заболеваний у женщин играет лабораторная диагностика. Следовательно, обследование половых партнеров пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями аногенитальной области является обоснованным и важным звеном в профилактике рака.

Применение спрея Эпиген Интим в комплексной терапии доброкачественных ВПЧ-ассоциированных заболеваний, в частности аногенитальных кондилом, у женщин и мужчин может способствовать значительному снижению рецидива заболевания и риска передачи ВПЧ.

Поступила/Received 09.01.2019



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailed-guide/cervical-cancer-key-statistics>.
- <http://www.cancer.org/cancer/analcancer/detailedguide/anal-cancer-what-is-key-statistics>.
- Cancer Statistics. Surveillance Epidemiology and End Results, National Cancer Institute. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036845.pdf>. Retrieved October 22, 2013.
- De Sanjose S. et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective crosssectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1048–56. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70230-8 PMID: 20952254.
- Schiffman M, Wentzzen N. From Human papillomavirus to cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 2010;116(1):177–85.
- De Sanjose S, Quint W.G., Alemany L. et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11:1048.
- Saslow D, Solomon D, Lawson H.W., Killackey M., Kulasingam S.L., Cain J. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol*. 2012;137:516–42.
- Шуршалина А.В., Кречетова Л.В., Зиганшина М.М. Влияние эпигена на систему матриксных металлопротеиназ при вирусных инфекциях половых органов. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009;2:21–24. [Shurshalina A.V., Krechetova L.V., Ziganshina M.M. Effect of epigenes on the matrix metalloproteinases system in viral infections of genital tract. *Rossiysky Vestnik Akushera-Ginekologa* 2009;2:21–24.] (In Russ.).
- Роговская С.И., Шарогородская А.В., Бенева Т.Н. Повышение эффективности лечения заболеваний шейки матки: изучение опыта применения глицирризиновой кислоты. Многопцентровое ретроспективное исследование. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2011;5:98–101. [Rogovskaya S.I., Sharogorodskaya A.V., Beneva T.N. Improving the effectiveness of treatment of cervix uteri diseases: experience in using glycyrrhetic acid. Multicenter retrospective study. *Rossiysky Vestnik Akushera-Ginekologa*. 2011;5:98–101.] (In Russ.).
- Шарогородская А.В. Клинико-эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции у молодых женщин. ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, 2013. Диссертация. [Sharogorodskaya A.V. Clinical and epidemiological features of human papillomavirus infection in young women. Sechenov First Moscow Medical University of the Ministry of Health of Russia, 2013. Thesis.] (In Russ.).
- HPV and Men - Fact Sheet Centers for Disease Control and Prevention (CDC), February 4, 2015. Папилломавирусная инфекция (ВПЧ) у мужчин. Вопросы и ответы. Официальная позиция CDC (Национального центра по контролю и профилактике заболеваний), США, 2015. [HPV and Men – Fact Sheet Centers for Disease Control and Prevention (CDC), February 4, 2015. Human papillomavirus infection (HPV) in men. Questions and answers. The official position of the CDC (National Center for Disease Control and Prevention), USA, 2015.] (In Russ.).
- Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. Под редакцией Г.Т. Сухих и В.Н. Прилепской. М.: МЕД-прессинформ, 2012. [Prevention of cervical cancer. A guide for practitioners. Under the editorship of Sukhikh G.T. and Prilepsky V.N. M.: MED-pressinform, 2012.] (In Russ.).

# Терапия инфекций мочевыводящих путей в гинекологической практике

А.А. БАЛУШКИНА, Н.Е. КАН, В.Л. ТЮТЮННИК

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

## Информация об авторах:

**Балушкина Анна Андреевна –**

к.м.н., научный сотрудник 1-го акушерского физиологического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (916) 035-24-71;

e-mail: ann.balushkina@gmail.com

**Кан Наталья Енкиновна –** д.м.н., заведующая акушерским отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (926) 220-86-55; e-mail: n\_kan@oparina4.ru

**Тютюнник Виктор Леонидович –**

д.м.н., заведующий 1-м акушерским физиологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(903) 969-50-41; e-mail: tioutiounnik@mail.ru

## РЕЗЮМЕ

Инфекция мочевыводящих путей продолжает оказывать значительное влияние на миллионы пациентов во всем мире, большинство из которых здоровые женщины репродуктивного периода. Антибиотикотерапия острого цистита не предотвращает рецидивов, которые наблюдаются у четверти женщин после первичного эпизода инфекции мочевыводящих путей. Возрастающая противомикробная резистентность среди уропатогенных бактерий еще более усложняет терапевтические решения, что требует новых подходов, основанных на доказательных исследованиях.

**Ключевые слова:** инфекция мочевыводящих путей, кишечная палочка, цистит, женщины, фосфомицин, лечение ИМП

**Для цитирования:** Балушкина А.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Терапия инфекций мочевыводящих путей в гинекологической практике. Медицинский совет. 2019; 7: 87-92. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-87-92>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Therapy of urinary tract infections in gynecological practice

Anna A. BALUSHKINA, Natalia E. KAN, Victor L. TYUTYUNNIK

Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina St., 4

## Author credentials:

**Balushkina Anna Andreevna**, Cand. of Sci. (Med.), a researcher of the 1st Obstetric Physiological Department, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(916) 035-24-71; e-mail: ann.balushkina@gmail.com

**Kan Natalia Enkynovna**, Dr. of Sci. (Med.), Head of Obstetric Department, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (926) 220-86-55; e-mail: n\_kan@oparina4.ru

**Tyutyunnik Victor Leonidovich**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the 1st Obstetric Physiological Department, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(903) 969-50-41; e-mail: tioutiounnik@mail.ru

## ABSTRACT

The urinary tract infection continue to exert significant impact on millions of patients worldwide, most of whom are otherwise healthy reproductive women. Antibiotic therapy for acute cystitis does not prevent recurrences, which plague up to one fourth of women after an initial urinary tract infection. Rising antimicrobial resistance among uropathogenic bacteria further complicates therapeutic decisions, necessitating new approaches based on fundamental investigation.

**Keywords:** urinary tract infection, *Escherichia coli*, cystitis, women, fosfomycin, treatment UTI

**For citing:** Balushkina A.A., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. Therapy of urinary tract infections in gynecological practice. Meditsinsky Sovet. 2019; 7: 87-92. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-87-92>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**И**нфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к самым распространенным инфекционным заболеваниям, которые требуют значительных финансовых затрат. Как причина обращения пациентов в амбулаторные лечебные учреждения ИМП занимают 2-е место после инфекций респираторного тракта. Высокая распространенность ИМП предопределяет их существенную медицинскую, социальную и экономическую значимость. ИМП являются одной из ведущих причин временной нетрудоспособности [1]. Около 8 млн женщин в мире ежегодно посещают врача для оценки инфекций мочевыводящих путей. Эта группа заболеваний лидирует среди внутрибольничных инфекций, составляя около 40–45% от их общего числа [2]. Распространенность ИМП в России составляет около 1000 случаев на 100 000 населения в год [3].

ИМП являются причиной более 100 тыс. госпитализаций в год, преимущественно по поводу пиелонефрита [4]. На их долю также приходится как минимум 40% от всех нозокомиальных инфекций, которые в большинстве случаев обусловлены катетеризацией мочевого пузыря [1, 2, 4].

У женщин ИМП встречаются примерно в 50 раз чаще, чем у мужчин. Согласно данным ряда авторов, у 50–60% взрослых женщин по крайне мере один раз в течение их жизни отмечается клинический эпизод ИМП. Известно, что встречаемость ИМП среди женщин 18–40 лет составляет 0,5–0,7 случая в год. К 24 годам у трети женщин развивается по крайне мере один подтвержденный при врачебном осмотре эпизод ИМП, требующий назначения антимикробной терапии [2, 3]. Так, в России ежегодно регистрируется около 36 млн случаев острого цистита. Клинические симптомы острого цистита обычно сохраняются на протяжении в среднем 5–6 дней, снижая активность и дееспособность больной как минимум в течение 2–3 дней [5].

Существуют различные классификации ИМП: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Infectious Diseases Society of America (IDSA), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), the U.S. Food and Drug Administration (FDA). Согласно классификации Европейской ассоциации урологов (EAU), выделяют неосложненную, осложненную ИМП, катетер-ассоциированную, рецидивирующую ИМП и уросепсис [2].

К неосложненной ИМП относят эпизод острой, спорадической или рецидивирующей инфекции нижних (неосложненный цистит) и/или верхних (неосложненный пиелонефрит) мочевыводящих путей у небеременных женщин пременопаузального возраста при отсутствии анатомических и функциональных изменений в мочевой системе или сопутствующих заболеваний.

Осложненная ИМП – все случаи ИМП, которые не относятся к неосложненным. Пациенты с повышенным риском наличия осложняющих факторов: все мужчины, беременные женщины, пациенты с анатомическими и функциональными изменениями мочевыводящих путей, постоянными катетерами, заболеваниями почек и/или другими сопутствующими иммунодефицитными заболеваниями, например сахарным диабетом.

К рецидивирующей ИМП относят рецидивы неосложненной и/или осложненной ИМП с частотой эпизодов не менее 3 в год или 2 в течение 6 месяцев.

Также выделяют катетер-ассоциированную ИМП – это инфекция, появившаяся у пациентов с катетером в настоящее время или перенесших катетеризацию в течение последних 48 ч.

Как известно, микроорганизмы могут попадать в мочевыводящие пути гематогенным или лимфогенным путем, однако согласно клиническим и экспериментальным данным ИМП чаще всего развиваются при восходящем распространении из уретры бактерий, особенно микроорганизмов кишечной группы (*Escherichia coli* и другие представители семейства Enterobacteriaceae). Данный факт является логическим объяснением более высокой частоты ИМП у женщин, по сравнению с мужчинами, и повышенного риска развития ИМП после катетеризации или инструментальных вмешательств на мочевом пузыре [1, 6]. Спектр возбудителей гематогенных инфекций мочевыводящих путей ограничен лишь несколькими относительно редкими микроорганизмами, такими как *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, *Salmonella* и *Mycobacterium tuberculosis*, которые первично поражают какой-либо другой орган. *Candida albicans* легко вызывает развитие ИМП гематогенным путем, но также может быть причиной восходящей инфекции при наличии постоянного мочевого катетера или после антибактериальной терапии [6, 7].

Острые неосложненные ИМП у взрослых включают в себя эпизоды острого цистита и острого пиелонефрита у практически здоровых людей.

Неосложненный цистит характеризуется как острый, спорадический или рецидивирующий цистит у небеременных женщин пременопаузального возраста с отсутствием анатомических и функциональных изменений мочевыводящих путей и сопутствующих заболеваний [2, 3]. Частота возникновения острого цистита у женщин fertильного возраста составляет 25–35%. Распространенность острого цистита в России, по расчетным данным, составляет 26–36 млн случаев в год [3, 5, 8]. Цистит может протекать в виде единичных эпизодов острого воспаления, которые купируются короткими курсами антимикробной терапии, и как хронический воспалительный процесс с персистирующей симптоматикой. Вышеуказанный диагноз может быть поставлен на основании истории расстройств мочеиспускания и отсутствия выделений из влагалища. Как правило, симптомами неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей являются болевые ощущения над лоном, учащенное и болезненное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию, в ряде случаев наличие примеси крови в моче [3, 6]. Ведущее место в лабораторной диагностике неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей принадлежит клиническому анализу мочи – исследованию нецентрифугированной средней порции мочи. Культуральное исследование мочи обладает высокой чувствительностью, обеспечивает возможность идентификации возбудителя и определения его восприимчивости к антимикробным препаратам, что имеет большое значение для выработки рациональной программы

терапии и рекомендуется в следующих ситуациях: подозрение на острый пиелонефрит; сохранение симптомов или их повторное появление через 2–4 нед. после окончания лечения; наличие атипических симптомов у пациентов женского пола; беременность [2, 6, 9].

У женщин с симптомами неосложненного цистита бактериальный титр  $10^3$  КОЕ/мл уропатогенов считается диагностически значимым. При наличии у пациентки атипических симптомов, а также в случае неэффективности назначенной адекватной антимикробной терапии необходимо провести дополнительное обследование [2].

Основными целями антимикробной терапии неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей являются: быстрое купирование симптомов, восстановление трудоспособности и социальной активности, предупреждение осложнений и профилактика рецидивов. Выбор антимикробного препарата для лечения неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей в большинстве случаев проводится эмпирически на основе данных о доминирующих возбудителях и их региональной резистентности. При выборе антимикробного препарата предпочтительным является пероральный путь введения, также необходимо соизмерять возможный риск развития нежелательных реакций и тяжесть состояния больного [2–4].

Как правило, заболевания верхних и нижних мочевых путей имеют восходящий тип инфицирования вследствие локального распространения фекальной флоры из перианальной области к мочеполовой области. При этом *E. coli* является причинным патогеном в 70–95%, а *Staphylococcus saprophyticus* – в 5–10% случаев. Более редко выделяются другие энтеробактерии, такие как *Proteus mirabilis* и *Klebsiella* spp. [6].

*E. coli* является главным возбудителем ИМП вследствие наличия своих факторов вирулентности, которые не только оказывают влияние на сродство возбудителя к уретелию (адгезия к клеткам эпителия вследствие наличия фимбрий и ворсин), но и препятствуют развитию иммунного ответа пациента.

Как известно, помимо вирулентности и концентрации возбудителя, играют роль так называемые факторы риска ИМП, к которым относят:

- анатомо-физиологические особенности женского организма: короткая и широкая уретра; близость к анусу, влагалищу; врожденные аномалии развития – эктопия мочевого пузыря, мочеточников, дистопия наружного отверстия уретры; неврологические состояния у пожилых пациенток, связанные с повреждением спинного мозга либо диабетической нейропатией. К этой группе можно отнести выраженное опущение тазового дна, которое ведет к увеличению объема остаточной мочи, что также является риском развития рецидивирующих ИМП [3, 6, 10];
- частые сопутствующие гинекологические заболевания: воспалительные процессы во влагалище; гормональные нарушения (в т. ч. гипоэстрогенемия, следствием которой является ощелачивание pH влагалища и уменьшение количества *Lactobacillus*), что ведет к дисбиозу влагалища и превалированию в нем патогенной микрофлоры [1, 8];

поведенческие аспекты: высокая частота половых актов и характер применяемых контрацептивов (таких как спермициды), которые могут увеличить колонизацию кишечной палочкой влагалища и периуретральной области [2, 7].

Основные возбудители инфекций мочевыводящих путей высоко или умеренно чувствительны ко многим антибиотикам. Достаточным спектром действия и активностью обладают защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам), цефалоспорины II и последующих поколений, фосфомицина трометамол.

При ИМП рекомендуется проведение антибактериальной терапии, потому что клиническая эффективность намного выше у тех женщин, которые получали антибиотики по сравнению с плацебо [11].

При выборе антибактериальной терапии следует руководствоваться следующим:

- спектр и чувствительность уропатогенов, вызывающих ИМП;
- эффективность в клинических исследованиях при специальных показаниях;
- толерантность;
- побочные эффекты;
- стоимость;
- доступность.

В соответствии с этими принципами и особенностями чувствительности во многих странах терапией первой линии ИМП считаются фосфомицина трометамол (однократно в дозе 3 г) и макрокристаллы нитрофурантоина (100 мг 2 раза в день в течение 5 дней) [2, 3, 12, 13].

Американское общество по инфекционным болезням в качестве препаратов выбора в лечении неосложненного острого цистита у женщин рекомендует: фосфомицин 3 г однократно либо нитрофурантоин по 100 мг 5 дней, триметоприм/сульфаметоксазол 160/800 мг 3 дня. Фторхинолоны отмечены только в качестве препаратов резерва [14, 15].

Европейская ассоциация урологов в своих рекомендациях считает препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии неосложненной инфекции нижних мочевых путей фосфомицин, нитрофураны и пивмекиллин (не зарегистрирован в России) [2].

Российские клинические рекомендации также препаратом выбора в лечении неосложненного острого цистита и ББ как у беременных, так и у пациенток reproductiveного возраста без сопутствующей патологии называют однократный прием 3 г фосфомицина трометамола [3, 5, 16].

Фосфомицина трометамол обладает уникальной химической структурой, ингибируя синтез пептидогликана на ранней стадии по сравнению с  $\beta$ -лактамами без перекрестной резистентности с другими агентами [17].

Фосфомицина трометамол применяется только для лечения ИМП, при приеме reg os 3 г препарата однократно его концентрация в моче превышает минимально ингибирующие концентрации для возбудителей ИМП в тысячи раз. Фосфомицин не связывается с белками плазмы,

поэтому в первый день лечения оказывается в моче, превышая в 440 раз МПК *E. coli*. Такая концентрация сохраняется в течение 80 ч. Изменения дозы при нарушении функции почек или печени не требуется. Неблагоприятные эффекты терапии включают тошноту, рвоту, диарею, головную и абдоминальную боли, вагинит. Альтернативные антибиотические препараты ко-тримоксазол (160/800 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней) или триметоприм (200 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней) могут назначаться только в регионах, где резистентность *E. coli* к ним составляет < 20% [3].

Фосфомицин – ингибитор синтеза клеточной стенки микроорганизмов, структурно не похожий на другие антибиотики, проявляющий активность в отношении многих уропатогенов. Биоэквивалентность препарата составляет около 40%, а период полувыведения – 4 ч. Благодаря активной почечной экскреции создается высокая концентрация фосфомицина в моче, превышающая МПК для большинства уропатогенов [17].

Фосфомицина трометамол – бактерицидный антибиотик широкого спектра действия против грамположительных и грамотрицательных бактерий. Он обладает преимуществом перорального применения как однократных, так и множественных доз, более высокой скоростью уничтожения бактерий в течение 48 часов, отличной переносимостью и безопасностью в различных возрастных группах женщин [9, 12, 18].

Фосфомицин обладает хорошей активностью *in vitro* против распространенных уропатогенов, таких как *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus saprophyticus*, а восприимчивость уропатогенов к фосфомицину остается относительно стабильной в течение долгого времени. Резистентность к фосфомицину наблюдается редко и обусловлена нарушением транспорта препарата в бактериальную клетку или энзиматической модификацией препарата. По этому параметру фосфомицин примерно соизмерим с цефтазидимом и существенно превосходит неантисинегнойные цефалоспорины III поколения, ингибиторзащищенные аминопенициллины и фторхинолоны [17–19]. В последнее время отмечается тенденция к росту ИМП, вызванных антибиотикорезistantными грамотрицательными бактериями. Эти микроорганизмы могут приобретать гены, которые кодируют множественные механизмы устойчивости к антибиотикам, включая *b*-лактамазы расширенного спектра (ESBL) и карбапенемазы [20–22]. Увеличение темпов резистентности к антибиотикам требует их разумного использования посредством применения принципов антимикробного менеджмента, в т. ч. сохранение препаратов резерва, тщательный лабораторный контроль антибиотикочувствительности, распространенности основных видов уропатогенов, адекватный выбор препарата для эмпирической терапии ИМП. В последних работах доказано, что многие микроорганизмы, резистентные к другим антибиотикам, в т. ч. производящим *b*-лактамазы расширенного спектра *E. coli*, сохраняют чувствительность к фосфомицину [11, 18, 23, 24]. В одном из крупных исследований были проанализированы 1 840 образцов мочи от пациенток с ИМП, из них грамотрицательные бактерии были обнаружены в

73% случаев, а в 24,7% – грамположительная флора. Среди грамотрицательных встречались микроорганизмы, производящие бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL), AmpC и металло-бета-лактамазы (MBL), среди грамположительных обнаружен метициллин-резистентный стафилококк (MRSA), в т. ч. ванкомицин-резистентный стафилококк (VRE). При этом фосфомицин был эффективен в 100% относительно MRSA, VRE, ESBL, а в целом восприимчивость к фосфомицину у полирезистентных возбудителей была крайне высокой (99%), что позволяет отнести фосфомицин в категорию многообещающих препаратов для терапии полирезистентных уропатогенов [25].

Кроме этого, результаты недавних исследований показывают, что одна доза фосфомицина имеет сходную клиническую и/или бактериологическую эффективность относительно 3–7-дневных режимов ципрофлоксацина, норфлоксацина, ко-тримоксазола или нитрофурантоина у женщин с неосложненными ИМП. Чаще всего данный препарат хорошо переносится, редко встречаются указания о нежелательных явлениях со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота) [13, 17, 20, 21]. В целом вышеуказанные данные подчеркивают важную роль фосфомицина в антибактериальном арсенале для лечения ИМП.

Альтернативными антибиотиками являются ципрофлоксацин 250 мг 2 раза в день, ципрофлоксацин с prolongedным действием в дозе 500 мг 1 раз в день, левофлоксацин в дозе 250 мг 1 раз в день, норфлоксацин по 400 мг 2 раза в день, каждый из препаратов принимается 3-дневным курсом. Тем не менее необходимо помнить, что фторхинолоны не рассматриваются как препараты первого выбора из-за нежелательных явлений, включая негативные коллатеральные эффекты и селекцию резистентных штаммов [2, 14, 22].

Поскольку доминирующим путем инфицирования нижних мочевыводящих путей у женщин является восходящий путь, в лечении пациенток с неосложненным циститом особое значение приобретают своевременная диагностика и терапия цервиковагинитов и вульвовагинитов смешанной этиологии, а также нормализация влагалищного микроценоза.

Таким образом, фосфомицин демонстрирует высокую эффективность против ИМП, что сопоставимо с ципрофлоксацином, нитрофурантоином и триметоприм-сульфаметоксазолом. Активность фосфомицина *in vitro* против общих уропатогенов, а также полирезистентных микроорганизмов, его благоприятный профиль безопасности, включая беременных пациентов, взаимодействие с лекарственными средствами и данные клинических испытаний, демонстрирующие эффективность относительно ИМП, привели к тому, что канадские, американские и европейские руководства рекомендуют фосфомицин в качестве первой линии терапии ИМП у женщин различных возрастных групп [2, 12, 15]. На российском рынке представлен препарат Фосфомицин Эспарма немецкого производителя esparma GmbH. Препарат обладает доказанной эффективностью и безопасностью активного вещества фосфомицина трометамола. Кроме того, Фосфомицин Эспарма экономически выгоден в применении.

Поступила/Received 07.12.2018



**esparma®**

Инновации  
для качества жизни



## КЛОТРИМАЗОЛ 2%

Крем для лечения  
вульвовагинального кандидоза

- Не оказывает влияния на лактобактерии
- Гигиенические аппликаторы  
для введения в комплекте



Рег. уд. № ЛП-003099 от 20.07.2015  
Рег. уд. № ЛСР-010986/09 от 31.12.2009  
Рег. уд. № ЛП-004092 от 23.01.2017  
Реклама

ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

## ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА

При остром неосложненном цистите

- Короткий курс лечения: всего 1 пакетик
- Детям с 12 лет



## ЭСПАРОКСИ®

Лечение инфекций мочеполовой  
системы

- Активен в отношении внутриклеточных  
возбудителей



[www.esparma-gmbh.ru](http://www.esparma-gmbh.ru)

Представительство фирмы «Эспарма ГмбХ» в России:

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 706  
тел.: +7 (499) 579-33-70

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015;13(5):269-284. doi: 10.1038/nrmicro3432.
2. Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund Johansen T.E. et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. 2015; 86 р.
3. Урология. Клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г.Аляева, П.В. Глыбочки, Д.Ю.Пушкира. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 480 с. [Urology. Clinical guidelines. Under the editorship of Yu.G.Alyaev, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar. M.: GEOTAR-Media, 2016. 480 p.] (In Russ).
4. Marshall K., Hale D. Urinary Tract Infections. *Home Healthcare.* 2017;35(8):448-449. doi: 10.1097/NHH.0000000000000597/
5. Перепанова Т.С. Федеральные клинические рекомендации-2015. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. *Терапевтический архив.* 2016;88(4):100-104. [Perepanova T.S. Federal Clinical Guidelines-2015. Antimicrobial therapy and prevention of kidney, urinary tract and male reproductive organs infections. *Terapevtichesky Arkhiv.* 2016;88(4):100-104.] (In Russ).
6. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2014;28(1):1-13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003.
7. Grigoryan L., Trautner B.W., Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. *JAMA.* 2014; 312(16): 1677-1684. doi: 10.1001/jama.2014.12842.
8. Пушкирь Д.Ю., Зайцев А.В., Касян Г.Р., Цыбуля О.А. Обзор препаратов для лечения неосложненного цистита у женщин. *Медицинский совет.* 2010;7-8:60-66. [Pushkar D.Yu., Zaitsev A.V., Kasyan G.R., Tsibulya O.A. Overview of drugs for the treatment of uncomplicated cystitis in women. *Meditinsky Sovet.* 2010;7-8:60-66.] (In Russ).
9. Moura A., Nicolau A., Hooton T., Azeredo J. Antibiotherapy and pathogenesis of uncomplicated UTI: difficult relationships. *J. Appl. Microbiol.* 2009;106(6):1779-91. doi: 10.1111/j.1365-2672.2008.04115.x
10. Зайцев А.В., Тупикина Н.В. Рекидицирующая инфекция мочевых путей – междисциплинарная проблема. *Медицинский совет.* 2014;19: 36-44. [Zaitsev A.V., Tupikina N.V. Recurrent urinary tract infection as an interdisciplinary problem. *Meditinsky Sovet.* 2014;19:36-44.] (In Russ).
11. Falagas M.E., Kotsantis I.K., Vouloumanou E.K. et al. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Infect.* 2009;58(2):91-102. doi: 10.1016/j.jinf.2008.12.009.
12. Zhanell G.G., Walkty AJ., Karlovsky J.A.. Fosfomycin: A First-Line Oral Therapy for Acute Uncomplicated Cystitis. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2016;2016:2082693. doi: 10.1155/2016/2082693.
13. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G. 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. *Clinical Infectious Diseases.* 2011;52(5):e103-e120.
14. Shepherd A.K., Pottinger P.S. Management of Urinary Tract Infections in the Era of Increasing Antimicrobial Resistance. *Med. Clin. North. Am.* 2013 Jul;97(4):737-57. doi: 10.1016/j.mcna.2013.03.006.
15. Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. (ACOG practice bulletin; no. 91). Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2008. 10 p.
16. Колонтарев К.Б., Зайцев А.В., Пушкирь Д.Ю. Сравнительный анализ антибактериальной терапии острого цистита. *Урология.* 2013;3:112-122. [Kolontarev K.B., Zaitsev A.V., Pushkar D.Yu. Comparative analysis of antibacterial therapy of acute cystitis. *Urologiya.* 2013;3:112-122.] (In Russ).
17. Matthews P.C., Barrett L.K., Warren S. et al. Oral fosfomycin for treatment of urinary tract infection: a retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis.* 2016;16(1):556.
18. Wagenlehner F.M., Hoyme U., Kaase M. et al. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch. Arztbl. Int.* 2011;108(24):415-23. doi: 10.3238/arztbl.2011.0415.
19. Barros B.S. Antibiotic Treatment for Uncomplicated Urinary Tract Infections. *JAMA.* 2018;320(12):1284. doi: 10.1001/jama.2018.10011.
20. Naber K.G., Schito G., Botto H. et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur. Urol.* 2008;54(5):1164-75. doi: 10.1016/j.eururo.2008.05.010.
21. Cassir N., Rolain J.M., Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. *Front Microbiol.* 2014;5:551. doi: 10.3389/fmicb.2014.00551.
22. Bader M.S., Loeb M., Brooks A.A. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med.* 2017;129(2):242-258. doi: 10.1080/00325481.2017.1246055.
23. Reffert J.L., Smith W.J. Fosfomycin for the treatment of resistant gram-negative bacterial infections. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2014;34(8):845-857. doi: 10.1002/phar.1434.
24. Rosso-Fernandez C., Sojo-Dorado J., Barriga A. et al. Fosfomycin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (FOREST): study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial. *BMI Open.* 2015;5(3):e007363. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007363.
25. Sultan A., Rizvi M., Khan F. et al. Increasing antimicrobial resistance among uropathogens: Is fosfomycin the answer? *Urology annals.* 2015;7(1):26-30. doi: 10.4103/0974-7796.148585.

# Бактериальный вагиноз: есть ли альтернатива традиционным препаратам?

И.О. МАЛОВА, И.Г. АФАНАСЬЕВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1

## Информация об авторах:

**Малова Ирина Олеговна** – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, клиника кожных болезней; тел.: +7(902) 178-32-13; e-mail: marinakartina@mail.ru

**Афанасьева Ирина Геннадьевна** – к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, клиника кожных болезней; тел.: +7(950) 125-38-39; e-mail: Irishaf@yandex.ru

## РЕЗЮМЕ

Обсуждаются результаты терапии 204 пациенток с бактериальным вагинозом метронидазолом, клиндамицином и деквалинием хлоридом, а также эффективность двухэтапного лечения с последовательным применением этиотропного препарата и препарата лактобактерий.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, *Lactobacillus acidophilus*, *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, деквалиниум хлорид, метронидазол, клиндамицин, эстриол

**Для цитирования:** Малова И.О., Афанасьева И.Г. Бактериальный вагиноз: есть ли альтернатива традиционным препаратам? *Медицинский совет*. 2019; 7: 93-103. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-93-103>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Bacterial Vaginosis: Is there an alternative to traditional drugs?

Irina O. MALOVA, Irina G. AFANASYEVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Irkutsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 664003, Russia, Irkutsk, 1, Krasnogo Vosstaniya St.

## Author information:

**Malova Irina Olegovna** – Dr of Sci. (Med), Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Irkutsk State Medical University» of the Ministry of Health

of the Russian Federation, Skin Disease Clinic; tel: +7(902) 178-32-13; e-mail: marinakartina@mail.ru

**Afanasyeva Irina Gennadyevna** – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology of the Federal State

Budgetary Educational Institution of Higher Education «Irkutsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Skin Disease Clinic; tel: +7(950) 125-38-39; e-mail: Irishaf@yandex.ru

## ABSTRACT

The results of treatment of 204 patients with bacterial vaginosis with metronidazole, clindamycin and dequalinium chloride, as well as the efficacy of two-stage treatment with consistent use of etiotropic drug and lactobacillus drug are discussed.

**Keywords:** bacterial vaginosis, *Lactobacillus acidophilus*, *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, dequalinium chloride, metronidazole, clindamycin, estriol

**For citing:** Malova I.O., Afanasyeva I.G. Bacterial Vaginosis: Is there an alternative to traditional drugs? *Meditsinsky Sovet*. 2019; 7: 93-103. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-93-103>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) – одно из самых часто встречающихся заболеваний влагалища [1], достаточно хорошо изученных, но при этом хранящее в себе еще много тайн и, соответственно, много вопросов, теоретически и практически все еще не решенных [2, 3]. БВ привлекает к себе пристальное внимание акушеров-гинекологов в силу частого рецидивирования, возможности активации вирусной инфекции, выявленной взаимосвязи с неопластическими процессами шейки матки, развития послеabortных, послеродовых, послеоперационных осложнений, осложнений после инвазивной диагностики в виде эндометритов, сальпингитов, пельвиoperитонитов, а также осложнений беременности – хориоамнионита и интраамниотической инфекции [4–10].

Рецидивирующий БВ оказывает значительное влияние на социальную, эмоциональную и сексуальную жизнь пациенток [11]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой распространенности БВ среди беременных [12], ВИЧ-инфицированных [13, 14], пациенток с бесплодием [15], женщин с низкой социальной ответственностью [16], а также среди WSW (женщин, практикующие секс с женщинами) [17–19]. Недавние исследования выявили, что при БВ образуются полимикробные биопленки. Особо плотные биопленки создает *Gardnerella vaginalis* [20, 21]. Поиск новых терапевтических опций, разрушающих биопленки, затрудняется тем, что приматы и другие животные модели не являются оптимальными для изучения цервикально-вагинальной микробиоты, потому что биоценозы резидентов отличаются от уникального человеческого микробиома и pH влагалища у них выше (>5) [22].

Нередко с БВ сталкиваются и дерматовенерологи: пациентки обращаются непосредственно по поводу симптомов БВ, который часто ассоциируется с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), а также БВ может быть осложнением длительного антибактериального лечения по поводу ИППП [23–25].

В настоящее время достаточно четко определены критерии диагностики БВ и на основании доказательной медицины представлены этиотропные препараты с антианаэробным механизмом действия, практически идентичные в ведущих мировых клинических рекомендациях и руководствах [26–29].

К этиотропным препаратам отнесены метронидазол, клиндамицин (местно или системно), тинидазол (системно). Однако все чаще в научных публикациях встречается мнение специалистов о недостаточной эффективности существующих подходов к лечению. Так, по данным ряда авторов (Bradshaw, 2006; Larsson, 2005, и др.), через месяц после окончания курса монотерапии одним из системных или местных препаратов выздоровление зарегистрировано у 61–87% пациенток. Некоторые авторы отметили повышение терапевтической эффективности БВ при одновременном назначении системных и местных препаратов, хотя ранее было показано, что эффективность интравагинального введения этиотропных средств не от-

личается от таковой от перорального приема препаратов. Местная терапия по развитию нежелательных побочных эффектов предпочтительнее системной [30].

Среди причин недостаточно удовлетворительной эффективности этиотропных препаратов справедливо называют возможный рост резистентности анаэробных бактерий к антибактериальным средствам, традиционно применяемым для лечения БВ. Настороживает тот факт, что в одном из исследований (Beigi, 2004) продемонстрировано: устойчивость анаэробных бактерий к клиндамицину составляла до лечения им 17%, а после курса терапии возросла до 53%.

Существует ли альтернатива традиционным антибактериальным препаратам для лечения БВ? По мнению ведущих экспертов в области БВ, в частности профессора G. Donders, этой альтернативой вполне могут быть антисептические препараты [31]. Главный плюс антисептиков, по мнению авторов, – неспецифичность их воздействия на клетку микроорганизма, отсутствие возможности формирования резистентности к ним микроорганизмов и развития аллергических реакций у пациентов.

Одним из современных антисептиков, достаточно подробно изученных при БВ, является деквалиния хлорид – поверхностно-активное вещество из класса четвертичных соединений аммония. К основным механизмам его бактерицидного действия относятся повышение проницаемости микробной клетки, цитолиз клеточной мембранны, потеря активности дегидрогеназ и ферментов гликолиза. Показана высокая активность препарата по отношению к БВ-ассоциированным микроорганизмам, в частности к *Atopobium vaginæ*, который сегодня относят к основным маркерам БВ наряду с *Gardnerella vaginalis*. Изучение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) деквалиния хлорида по отношению к *A. vaginæ* показало практически отсутствие разницы с клиндамицином (<0,0625 мкг/мл), при этом МИК метронидазола составила 32–128 мкг/мл [32]. При сравнительном анализе клинической эффективности Флуомизина и клиндамицина через неделю и через месяц после окончания лечения констатировано отсутствие статистической разницы: 81,6/78,5% и 79,5/77,6% соответственно [33].

Деквалиния хлорид (в РФ зарегистрированный как Флуомизин) рекомендован при БВ интравагинально в дозе 10 мг (одна вагинальная таблетка) на ночь, курс лечения 6 дней.

В течение 25 лет препарат используется для лечения инфекционных заболеваний влагалища, из них 18 лет – для лечения БВ в странах Европейского союза. Накоплен и проанализирован положительный опыт его применения при БВ не только за рубежом, но и в РФ [34].

Одна из проблем БВ – частое рецидивирование дисбиотического процесса. Так, было отмечено, что рецидив в течение первых трех месяцев после окончания этиотропного лечения БВ развивается у 30–50% пациенток, в течение 6–12 месяцев – у 50–70% [35]. Практически все рецидивы БВ ассоциированы со снижением концентрации собственных лактобактерий влагалища, несущих многогранную защитную функцию. В связи с этим вопрос

о восполнении ниши в микробиоценозе влагалища, образовавшейся за счет потери лактобактерий, давно стоит перед практикующими врачами. Издавна (но в основном в России) после этиотропного лечения БВ большинство гинекологов и венерологов назначают препараты лактобактерий. К сожалению, до последнего десятилетия не было проведено ни одного серьезного исследования эффективности подобных мероприятий, однако известно, что «чужие» лактобактерии довольно быстро погибают и не успевают в достаточной степени реализовать естественные функции по регулированию экосистемы влагалища. Неслучайно в Федеральных клинических рекомендациях РОДВК последних лет по БВ указано, что «...эти методы лечения не входят в клинические рекомендации международных сообществ вследствие недостаточности доказательной базы» [28]. Однако в последние годы дефицит знаний в этой области начал восполняться за счет тщательно спланированных и проведенных научных исследований, дающих надежду на достаточную эффективность терапии БВ, включающей этап интравагинального введения лактобактерий [5, 36–38]. В качестве такой терапии на втором этапе лечения БВ многими мировыми экспертами признается «русский» метод двухэтапной терапии с использованием пробиотиков [31, 39]. Интенсивное изучение использования пробиотиков на фоне возрастающих случаев антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов как мировой угрозы человечества [40] показало, что это нетоксичный метод, позволяющий естественным образом минимизировать риски рецидивов, улучшить качество жизни пациенток с БВ. Возможно, что это луч надежды в решении проблемы рецидивов БВ [41]. Основным требованием к препаратам лактобактерий является их происхождение из мочеполового тракта, а не из кишечника, как у подавляющего большинства таких препаратов. С учетом того обстоятельства, что лактобактерии эффективно регулируют кислотность влагалища за счет переработки гликогена влагалищного эпителия, необходимым условием поддержания их функциональной активности является поддержание нормального функционирования самого эпителия влагалища, связанного с эстрогенной стимуляцией.

С 1982 г. в Германии зарегистрирован препарат лактобактерий в комбинации с эстриолом, известный в РФ как Гинофлор Э, который применяется для восстановления лактобиоты влагалища более чем в 40 странах мира. В состав препарата входят *Lactobacillus acidophilus* KS400, в одной влагалищной таблетке не менее 100 млн жизнеспособных бактерий, а также 0,03 мг эстрогена короткого действия – эстриола. Для восстановления лактобиоты Гинофлор Э рекомендован по 1 влагалищной таблетке на ночь в течение 6–12 дней.

Препарат имеет серьезную доказательную базу. В частности, было показано, что у пациенток, получавших Гинофлор Э, синтез лактата и перекиси водорода возрастал и на протяжении длительного времени оставался на высоком уровне. Кроме того, значительно тормозилась адгезия на влагалищном эпителии как анаэробных, так и аэробных микроорганизмов, а также грибов рода *Candida*. В известном российском исследовании БИОС восстановление пула

лактобактерий было констатировано у 81% пациенток с дисбиозом влагалища после лечения этим препаратом, что на 58% больше тех больных, которые лактобактерий не получали [42, 43]. По данным Ozkinay (2005), снижение количества рецидивов БВ после лечения препаратом Гинофлор Э в 1,5 раза по сравнению с плацебо демонстрирует хорошие возможности препарата как средства для предотвращения развития повторного дисбиотического процесса во влагалище.

Отечественные многоцентровые исследования, результаты которых получены в проектах БИОС-1 и 2, LACTABEST, подтверждают целесообразность двухэтапного лечения БВ с применением на первом этапе этиотропного препарата и на втором этапе – препарата лактобактерий. Высокая эффективность терапии получена при назначении пациенткам с БВ деквалиния хлорида (Флуомизина) и лактобактерий в составе препарата Гинофлор Э [42–44]. Этот же подход в качестве наиболее рационального на сегодняшний день обсуждается и в научном обзоре ведущего эксперта в области БВ профессора G. Donders, называющего этот этап лечения дисбиоза влагалища лактобактериями «кадьюантной» терапией [31].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 204 пациентки с БВ, обратившиеся в Иркутский городской центр молекулярной диагностики в 2016–2018 гг. Критериями включения были репродуктивный возраст и верифицированный диагноз БВ. Критериями исключения были наличие злокачественных эстрогензависимых новообразований, в т. ч. молочных желез, матки и влагалища; эндометриоз, кровотечение из влагалища неясной этиологии, нелеченая гиперплазия эндометрия, язвенные и эрозивные поражения эпителия влагалища и матки; ИППП, беременность, лактация, применение антибактериальных средств в течение 2 месяцев, применение системных гормональных контрацептивов, наличие в полости матки спирали, применение местных лекарственных препаратов в течение 3 недель, предшествующих настоящему исследованию.

Диагноз БВ ставили, используя критерии Амселя: определяли наличие выделений из влагалища с «рыбным» запахом, при микроскопии влагалищных выделений – наличие «ключевых» клеток, исследовали аминотест с 10%-ным раствором KOH, pH влагалищного отделяемого. Диагноз БВ устанавливали при наличии не менее трех критерий согласно Федеральным клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов по ведению пациенток с БВ [28].

Для изучения состава микробиоты влагалища проводили ПЦР-диагностику в режиме реального времени с тест-системами «Фемофлор 16».

Пациенток распределили на группы в зависимости от преобладания тех или иных видов микроорганизмов. Первую, основную группу составили 100 пациенток, у которых среди анаэробных микроорганизмов выявлялись преимущественно *Atopobium vaginae*, вторую группу – 104 пациентки – *Gardnerella vaginalis*.

Выбор этиотропных средств основывался на данных о чувствительности этих двух микроорганизмов к антибактериальным препаратам: при выявлении у пациенток *G. vaginalis* из рекомендованных препаратов назначали метронидазол, *A. vaginae* – клиндамицин. В обеих группах сравнивали деквалиния хлорид с препаратами, входящими в клинические рекомендации.

При выявлении *A. vaginae* 48 пациенткам (подгруппа 1А) в качестве этиотропного лечения назначали клиндамицин в виде вагинального 2%-ного крема по 5 г 1 раз в сутки на ночь в течение 7 дней; 52 пациенткам (подгруппа 1Б) – деквалиния хлорид (Флуомизин) в виде вагинальных таблеток по 10 мг 1 раз в сутки на ночь в течение 6 дней. При выявлении *G. vaginalis* 54 пациенткам (подгруппа 2А) назначали метронидазол 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней, 50 пациенткам (подгруппа 2Б) – деквалиния хлорид в указанном выше режиме.

Первый контроль излеченности проводили спустя 7 дней после окончания этиотропного лечения, определяя критерии Амселя и состояние влагалищной микробиоты по результату ПЦР-диагностики («Фемофлор 16»).

После окончания курса этиотропной терапии 48 пациенток по их решению ограничились первым этапом лечения. 156 пациенток вторым этапом получали препарат лактобактерий в сочетании с эстриолом (Гинофлор Э) по 1 вагинальной таблетке 1 раз в сутки на ночь в течение 12 дней. Препарат назначали пациенткам с 8–9-го дня после окончания этиотропного лечения на визите для проведения контроля излеченности. Второй контроль излеченности проводили через 2 месяца после первого контроля, исследуя те же показатели.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст пациенток варьировал от 22 до 44 лет, средний возраст составил  $34,2 \pm 3,4$  года. Давность заболевания составила от 3 месяцев (у 125 пациенток – 61,3%) до 4 лет (у 79 – 38,7%). 59 пациенток неоднократно лечились ранее по поводу БВ препаратами метронидазола и клиндамицина, периодически получали интравагиналь-

но препараты лактобактерий, однако процесс продолжал рецидивировать.

Жалобы пациенток были традиционными при БВ и достаточно скучными: у большинства больных – выделения из влагалища с неприятным, иногда «крыбным» запахом, дискомфорт во время полового акта, редко – незначительный периодический зуд. Анализ клинических проявлений БВ в двух основных группах пациенток статистической разницы не выявил ни в характере и выраженности жалоб, ни в объективной клинической картине. Сочетанных жалоб больше отмечено у пациенток первой группы (у 40 человек – 40,0%), чем второй (у 14 человек – 13,5%). Положительный аминотест выявлялся у 92 больных (92,0%) первой группы и 74 (71,2%) больных второй группы. Ни у одной пациентки не было выявлено нормальных значений pH. Значение pH = 4,5 установлено у 34 (34%) пациенток первой и у 42 (40,4%) второй группы. pH более 4,5 единицы (от 5,0 до 6,5 и выше) встречалась у 66 (66,0%) пациенток первой и у 62 (59,6%) второй группы. «Ключевые» клетки были выявлены у всех пациенток, включенных в исследование.

Значительное снижение концентрации лактобактерий вплоть до их отсутствия установлено у 70 (70%) пациенток с выявлением в составе анаэробной микробиоты *A. vaginae* и у 69 (66,3%) – с преимущественным выявлением *G. vaginalis*.

Выраженное повышение концентрации различных видов условно-патогенных анаэробных микроорганизмов констатировано у большинства пациенток обеих групп и статистической разницы не имело: *Prevotella bivia*/ *Porphyromonas* spp. – у 73 (73%) в первой и у 69 (66,4%) во второй группе, *Peptostreptococcus* spp. – у 38 (38,0%) в первой и у 40 (41,6%) во второй группе, *Mobiluncus* spp./ *Corynebacterium* spp. – у 43 (43,0%) в первой и у 44 (42,3%) во второй группе.

Сравнительный анализ эффективности деквалиния хлорида и клиндамицина у пациенток с БВ с преимущественным выявлением *A. vaginae* (1-я группа) показал, что параметры pH через неделю после окончания лечения у большинства больных имели тенденцию к улучшению (табл. 1): у 12 больных показатель pH уменьшился с 6,0–6,5 и более

● **Таблица 1.** Показатели pH у пациенток с БВ с преобладанием в микробиоте влагалища *A. vaginae* (n = 100)

● **Table 1.** pH values in patients with BV with predominance of *A. vaginae* in vaginal microbiota (n = 100)

pH	Клиндамицин (n = 48) (подгруппа 1А)						Флуомизин (n = 52) (подгруппа 1Б)					
	До лечения		Через 7 дней после окончания лечения		Через 2 месяца после лечения		До лечения		Через 7 дней после окончания лечения		Через 2 месяца после лечения	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Менее 4,5	0	0	0	0	17	35,4	0	0	0	0	46	88,5**
4,5	17	35,4	27	56,3*	21	43,8	17	32,7	26	50,0*	4	7,7
5,0	19	39,6	11	22,9	8	16,7	16	30,8	20	38,5	2	3,9
5,5	8	16,7	8	16,7	2	4,2	11	21,2	6	11,6	0	0
6,0	4	8,3	2	4,2	0	0	5	9,6	0	0	0	0
6,5 и более	0	0	0	0	0	0	3	5,8	0	0	0	0

\* p < 0,05 – разница между показателями до лечения и через 7 дней после лечения. – \*\* p < 0,05 – разница между показателями подгрупп 1А и 1Б через 2 месяца после лечения.

до 5,0 и 4,5. Процент больных с pH = 5,0 уменьшился на 16,7% в подгруппе 1А, процент больных с pH = 4,5 достоверно возрос на 20,9% за счет уменьшения данного показателя в процессе лечения. Положительная динамика pH отмечена и у большинства пациенток подгруппы 1Б: на 17,3% достоверно увеличилось число женщин с pH = 4,5, у всех пациенток с высокими параметрами pH (5,5–6,5 и более) до лечения pH уменьшилась на 1–2 единицы. Ни у одной больной не было отрицательной динамики показателя pH. Но следует отметить, что ни одна пациентка через 7 дней после окончания этиотропной терапии не достигла нормального показателя pH (менее 4,5).

Анализ pH через 2 месяца после лечения показал значительную на первый взгляд разницу между 1А и 1Б подгруппами пациенток: достижение pH менее 4,5 у 46 (88,5%) в подгруппе 1Б и у 17 (35,4%) в подгруппе 1А. Но очевидно, такая разница связана с тем, что все пациентки подгруппы 1Б получили лечение в два этапа с назначением на втором этапе препарата лактобактерий, и только половина пациенток подгруппы 1А прошла второй этап лечения. Более подробный анализ с разделением пациенток подгруппы 1А на получавших (1А-1) и не получавших (1А-2) «адьювантную» терапию продемонстрировал реальную картину (табл. 2, рис. 1).

Динамика pH значительно различалась: при монотерапии клиндамицином (подгруппа 1А-2) через 2 месяца после окончания лечения по-прежнему не было ни одной пациентки с нормальным показателем pH. Количество пациенток с pH = 4,5 и pH > 4,5 практически не изменилось. Более того, у 6 из 24 больных показатель pH повысился до 5,0–5,5 на фоне клинико-лабораторного рецидива БВ. Иная картина была в подгруппах 1А-1 и 1Б, получавших «адьювантную» терапию препаратом лактобактерий: через 2 месяца после лечения у 79,2 и у 88,5% соответственно pH снизилась до нормальных значений, а pH = 4,5 и более встречалась у единичных женщин. Только у одной пациентки подгруппы 1А-1 с констатированным клиническим рецидивом через 2 месяца после лечения показатель pH увеличился с 4,5 до 5,0.

● **Таблица 2. Динамика pH у пациенток с БВ, получавших клиндамицин, в зависимости от назначения препарата лактобактерий (Гинофлор Э)**

pH	Получали Гинофлор Э (n = 24) Подгруппа 1А-1				Не получали Гинофлор Э (n = 24) Подгруппа 1А-2			
	До лечения		Через 2 месяца		До лечения		Через 2 месяца	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Менее 4,5	0	0	19	79,2	0	0	0	0
4,5	8	33,3	3	12,5	9	37,5	10	41,7
5,0	9	37,5	2	8,3*	8	33,3	8	33,3
5,5	5	20,8	0	0	3	12,5	6	25,0
6,0	2	8,3	0	0	2	8,3	0	0
6,5 и более	0	0	0	0	2	8,3	0	0

\* p ≤ 0,05 – разница между показателями до лечения и через 2 месяца после лечения.

Сравнительный анализ результатов аминотеста, проведенный через 7 дней после окончания лечения клиндамицином и Флуомизином у пациенток первой группы, показал, что количество больных с положительным результатом снизилось: на 91,7–79,2–82,7%. Через 2 месяца после лечения картина в разных группах пациенток различалась: увеличилось на 3 число больных с положительным аминотестом, получавших только монотерапию клиндамицином. У этих пациенток был констатирован рецидив заболевания. Не изменилось число больных (3) с положительным аминотестом, получавших клиндамицин в комбинации с лактобактериями. Из них только у одной пациентки отмечен рецидив БВ. В группе, получавшей Флуомизин и Гинофлор Э, отмечена положительная динамика: на 84,6% уменьшилось число пациенток с положительным результатом, только у двух аминотест оставался положительным.

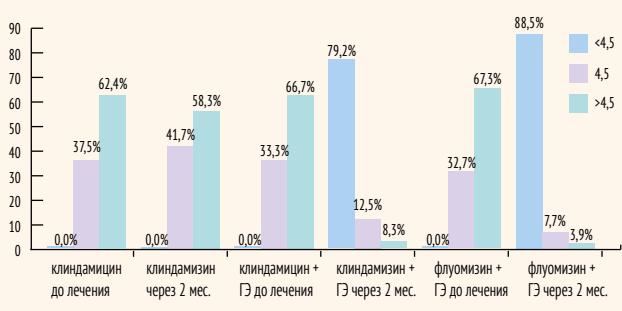
Анализ лактобактерий в процессе терапии первой группы пациенток показал отсутствие достоверной динамики через 7 дней лечения. Различия появились через 2 месяца после окончания лечения: процент больных, у которых концентрация лактобактерий значительно возросла, составил: 50% – при монотерапии клиндамицином, 83,3% – при комбинации клиндамицина с Гинофлором Э, 86,1% – при сочетании Флуомизина и Гинофлора Э. Концентрация условно-патогенных анаэробных бактерий снижалась у всех больных уже через 7 дней после лечения этиотропными препаратами и через 2 месяца у большинства из них имела нормальные показатели.

У 11 пациенток первой группы (11,0%) установлен диагноз рецидива БВ с низким содержанием лактобактерий, повышением концентрации анаэробов, с повышением pH до 5,0–5,5 – у всех 11 больных и положительным аминотестом – у 8 (8,0%) больных. Среди этих 11 пациенток оказались 7 из 48, лечившихся клиндамицином (14,6%), и 4 из 52, лечившихся Флуомизином (7,7%). Необходимо подчеркнуть: в группе пациенток, получавших монотерапию клиндамицином (24 женщины), рецидив БВ установлен у 6 (25,0%), в то время как в группе пациенток

● **Table 2. pH dynamics in patients with BV who received clindamycin depending on the prescription of lactobacillus drug (Gynoflor E)**

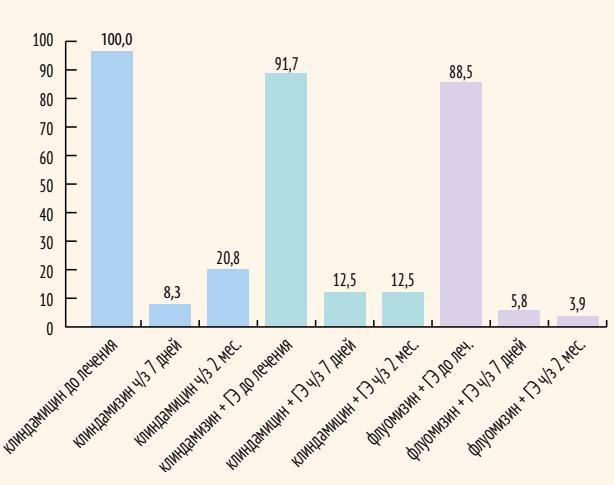
**Рисунок 1.** Изменение pH у пациенток с БВ, получавших клиндамицин, Флуомизин и препарат лактобактерий (Гинофлор Э)

**Figure 1.** pH changes in patients with BV who received clindamycin, fluomizin and lactobacillus drug (Gynoflor E)



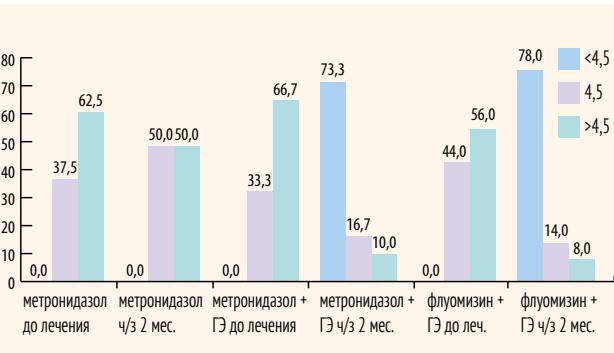
**Рисунок 2.** Положительный аминотест в процессе лечения пациенток с БВ, получавших клиндамицин, Флуомизин и Гинофлор Э

**Figure 2.** Positive aminotest during the treatment of patients with BV who received clindamycin, fluomizin and Gynoflor E



**Рисунок 3.** Изменение pH у пациенток с БВ, получавших метронидазол, Флуомизин и препарат лактобактерий (Гинофлор Э)

**Figure 3.** Changes in pH in patients with BV who received metronidazole, fluomizin and lactobacillus drug (Gynoflor E)



(24 женщины), получавших двухэтапную терапию (клиндамицин и Гинофлор Э), рецидив БВ констатирован у одной пациентки (4,2%).

Сравнительный анализ эффективности деквалиния хлорида и метронидазола у пациенток с БВ с преимущественным выявлением *G. vaginalis* (2-я группа) через 7 дней после этиотропного лечения БВ продемонстрировал, что динамика параметров pH была аналогичной в первой группе пациенток: ни у одной больной не установлено повышения pH в процессе этиотропного лечения. Этот показатель достоверно понижался у пациенток обеих подгрупп: pH = 4,5 была констатирована у 44,0% больных до и у 60,0% – после окончания терапии. Процент больных с pH = 4,5 возрос за счет положительной динамики у пациенток с высокими показателями до лечения (5,5–6,5 и более). Так же как и в первой группе, через неделю после окончания лечения ни у одной пациентки не выявлена pH ниже 4,5.

Все пациентки, получавшие Флуомизин, в дальнейшем перешли на второй этап терапии, а пациентки, получавшие метронидазол, разделились на две группы в зависимости от проведения или непроведения «адьювантной» терапии. В связи с этим мы провели анализ динамики pH в каждой из этих подгрупп (рис. 2).

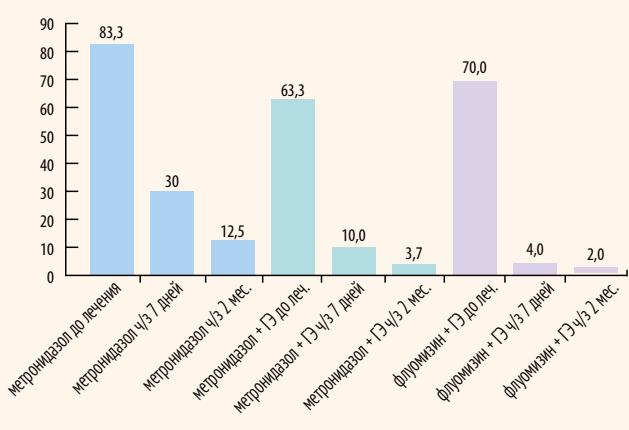
Ни у одной из пациенток обеих подгрупп не зафиксировано отрицательной динамики pH. Количество пациенток, имевших до лечения показатели pH в пределах 5,0–6,5 и более, значительно уменьшилось. После лечения ни у одной не было выявлено значение pH 6,0 и более. Однако необходимо отметить, что в группе женщин, получавших после метронидазола Гинофлор Э, количество достигших нормальных значений pH оказалось на 23,3% больше, чем в группе без «адьювантной» терапии. Кроме того, в этой группе из 15 женщин, имевших до лечения pH = 5,5–6,5 и более, после лечения ни у одной такие показатели выявлены не были.

На рисунке 3 продемонстрирована лучшая динамика показателей pH в процессе лечения у пациенток подгруппы 2Б-1, получавших сочетанную терапию Флуомизином и препаратом Гинофлор Э.

Изменение аминотеста в процессе лечения пациенток второй группы показано на рисунке 4. Через 7 дней и 2 месяца после лечения количество пациенток с положительным аминотестом, получавших монотерапию метронидазолом, не изменилось. В группах пациенток, получавших комбинированную двухэтапную терапию, отмечена положительная динамика: снижение количества больных с положительным аминотестом через 7 дней – на 53,3% (в группе, получавшей метронидазол) и на 66,0% (в группе, получавшей Флуомизин) и через 2 месяца – на 59,6% (среди получавших метронидазол и Гинофлор Э) и на 68,0% (в группе, получавшей Флуомизин и Гинофлор Э). Степень снижения количества пациенток с положительным аминотестом, получавших комбинацию Флуомизина и Гинофлора Э, была на 12,7% выше аналогичного показателя пациенток, получавших метронидазол с Гинофлором Э, через 7 дней и на 8,4% – через 2 месяца после лечения.

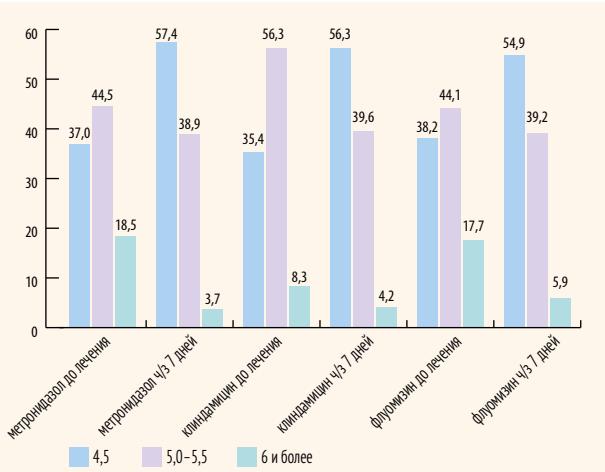
● **Рисунок 4.** Положительный аминотест в процессе лечения пациенток с БВ, получавших метронидазол, Флуомизин и Гинофлор Э

● **Figure 4.** Positive aminotest in the treatment of patients with BV who received metronidazole, fluomizin and Gynoflor E



● **Рисунок 5.** Изменение pH через 7 дней после окончания лечения пациенток с БВ метронидазолом (n = 54), клиндамицином (n = 48), Флуомизином (n = 102)

● **Figure 5.** pH change 7 days after the end of treatment of patients with BV with metronidazole (n = 54), clindamycin (n = 48), fluomizin (n = 102)

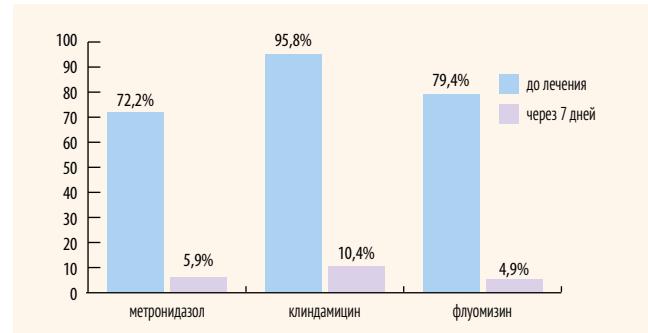


Концентрация лактобактерий в процессе терапии пациенток 2 группы через 7 дней после лечения достоверно не изменилась, как и в первой группе больных. Через 2 месяца после окончания лечения концентрация лактобактерий возросла: при монотерапии метронидазолом – у 62,5% больных, при сочетанной терапии метронидазолом и Гинофлором Э – у 85,0%, при терапии Флуомизином и Гинофлором Э – у 87,9%. Так же как и в первой группе пациенток, концентрация БВ-ассоциированных условно-патогенных бактерий снижалась у всех больных через 7 дней после лечения этиотропными препаратами, через 2 месяца у большинства из них имела нормальные значения. Исключение составили 12 пациенток с рецидивами БВ. У них определялось снижение концентрации лактобактерий, повышение концентрации анаэробных микроорганизмов, повышение pH от 4,5 до 5,5; положительный аминотест – у 6 пациенток.

Для анализа эффективности трех этиотропных препаратов: метронидазола, клиндамицина и Флуомизина – мы проанализировали результаты контроля излеченности через 7 дней после окончания лечения. pH-метрия в целом показала удовлетворительную динамику показателя кислотности влагалища при приеме всех препаратов: процент пациенток с исходным показателем

● **Рисунок 6.** Положительный аминотест через 7 дней после лечения этиотропными препаратами пациенток с БВ метронидазолом (n = 54), клиндамицином (n = 48), Флуомизином (n = 102)

● **Figure 6.** Positive aminotest 7 days after treatment with etiotropic drugs of patients with BV with metronidazole (n = 54), clindamycin (n = 48), fluomizin (n = 102)



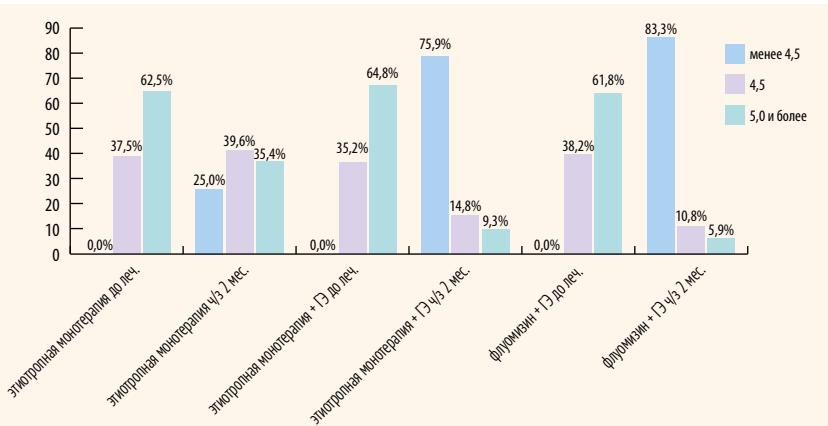
● **Таблица 3.** Нежелательные явления в процессе этиотропной терапии пациенток с БВ

● **Table 3.** Adverse events in the course of etiotropic therapy of patients with BV

Нежелательные явления	Метронидазол перорально (n = 54)		Клиндамицин интравагинально (n = 48)		Флуомизин интравагинально (n = 102)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Зуд, жжение во влагалище	0	0	3	6,3	3	2,9
Гиперемия слизистой влагалища	0	0	3	6,3	2	2,0
Усиление выделений	0	0	5	10,4	0	0
Тошнота	6	11,1	0	0	0	0
Головная боль	5	10,4	0	0	0	0
Металлический привкус во рту	26	48,2	0	0	0	0
Аллергические высыпания	3	5,6	1	2,1	0	0

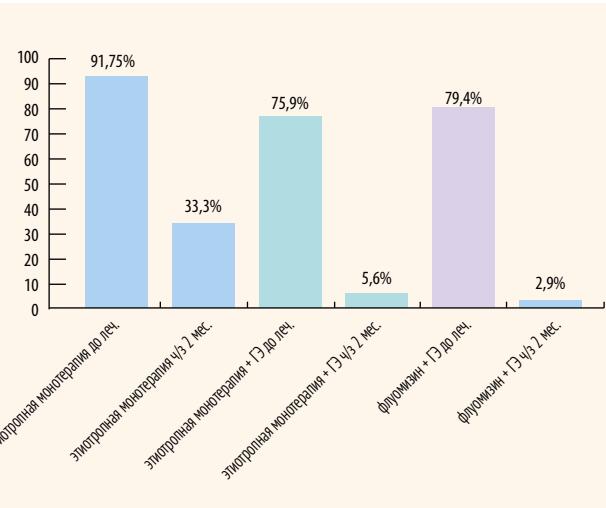
● Рисунок 7. Показатели pH у больных с БВ через 2 месяца после окончания терапии

● Figure 7. pH values in patients with BV 2 months after the end of therapy



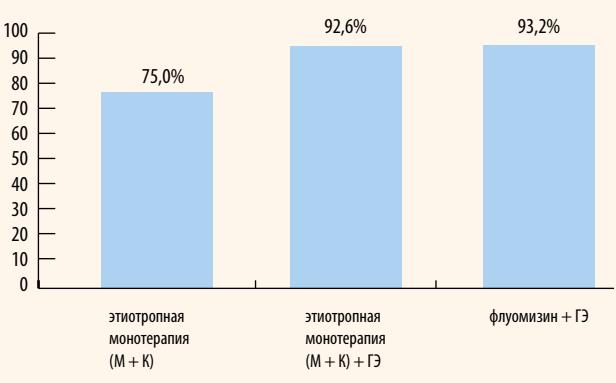
● Рисунок 8. Положительный аминотест у пациенток с БВ в зависимости от варианта лечения

● Figure 8. Positive aminotest in patients with BV, depending on the treatment option



● Рисунок 9. Процент пациенток с БВ с выздоровлением через 2 месяца после окончания лечения

● Figure 9. Percentage of patients with BV who recover after 2 months of treatment



pH = 6,0 и более уменьшился в 5 раз в группе, получавшей метронидазол, в 2 раза – в группе, получавшей клиндамицин, и в 3 раза – в группе, получавшей Флуомизин (рис. 5). За счет уменьшения pH процент пациенток с показателем 4,5 значительно возрос: на 27,4; 20,9; 16,7% соответственно. Но необходимо отметить, что ни у одной пациентки через 7 дней не было выявлено нормальных значений pH (менее 4,5).

Анализ проведенного аминотеста через 7 дней после окончания лечения показал, что количество больных с положительным результатом теста значительно сократилось во всех группах: на 66,3% – при приеме метронидазола, на 85,4% – клиндамицина, на 74,5% – флуомицина (рис. 6).

Необходимо отметить, что ни у одной из 204 пациенток, получавших тот или иной этиотропный препарат, через 7 дней после окончания не было констатировано ухудшения клинической картины. Статистической разницы в динамике жалоб и объективных данных в трех группах больных не установлено. Также не было выявлено значительной динамики в показателях концентрации лактобактерий. Практически у всех пациенток, независимо от этиотропного препарата, через 7 дней после окончания антибактериального лечения отмечено значительное снижение концентрации условно-патогенных анаэробных бактерий.

Мы проанализировали нежелательные явления, возникшие в процессе лечения пациенток с БВ этиотропными препаратами (табл. 3).

Развитие побочных эффектов чаще отмечалось при пероральном приеме метронидазола. Все симптомы были свойственны для этого препарата, ни у одной больной не понадобилась его отмена. Аллергические высыпания у трех пациенток появились впервые, на 6–7-й день лечения, были представлены диссеминированными пятнисто-папулезными элементами, сопровождались зудом разной степени выраженности. Назначение антигистаминных препаратов и наружных противовоспалительных средств позволило купировать эти проявления и закончить курс этиотропного лечения. При сравнении нежелательных явлений при лечении интравагинальными формами отмечено, что в целом они были идентичны по характеру, развивались у единичных пациенток на 2–3-й день лечения, исчезали самостоятельно и не требовали отмены препарата. У одной пациентки, получавшей клиндамицин, на 3-й день появились жалобы на зуд и жжение во влагалище, на 6-й день лечения в аногенитальной области появились пятнистые высыпания, сопровождавшиеся зудом. После назначения антигистаминных и противовоспалительных средств эти явления регрессировали.

Несомненный интерес представляет анализ критерiev излеченности БВ и характера микробиоценоза влагалища через 2 месяца после первого контроля, анализиро-

вавшего результата этиотропного лечения. К этому сроку у пациенток, получавших второй этап терапии Гинофлором Э, после окончания лечения прошло 1,5 месяца.

Изучение динамики pH показало, что при отсутствии нормальных показателей до лечения у пациенток всех подгрупп через 2 месяца отмечалась положительная динамика в виде снижения этого показателя (рис. 7). Процент женщин с нормализацией pH составил: в группе, получавшей монотерапию этиотропными средствами (клиндамицином или метронидазолом), – 25,0%, в группе, получавшей комбинированную терапию клиндамицином или метронидазолом в комбинации с препаратом лактобактерий Гинофлор Э, – 75,9%, в группе, получавшей Флуомизин и Гинофлор Э, – 83,3%. pH = 4,5 и более выявлена у 24,1% против 100% до лечения у пациенток, получавших терапию клиндамицином или метронидазолом в комбинации с лактобактериями, и у 16,7% против 100% до лечения – в группе, получавшей комбинацию Флуомизина и Гинофлора Э. Хуже этот показатель был у пациенток, получавших только этиотропную монотерапию, – 75,0% против 100%.

Анализ аминотеста через 2 месяца после окончания терапии показал, что процент пациенток с положительным тестом значительно уменьшился в группах, получавших лактобактерии: на 70,3 и 76,5%. При этиотропной монотерапии снижение составило 58,4% (рис. 8).

Оценка микробиоценоза влагалища через 2 месяца после окончания лечения продемонстрировала достижение нормального соотношения лактобактерий и условно-патогенных микроорганизмов у большинства пациенток, получавших двухэтапную терапию: у 107 из 156 (68,6%) из них до лечения было значительно понижено количество лактобактерий вплоть до их полного отсутствия на фоне резкого повышения концентрации анаэробов. Через 2 месяца после окончания лечения у 92 из 107 (86,0%) микробиоценоз нормализовался с повышением концентрации лактобиоты и значительным снижением концентрации *G. vaginalis*, *A. vaginalae*, *Prevotella bivia*,

*Porphyromonas spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Corynebacterium spp.*

В группе пациентов, получавших только монотерапию этиотропными препаратами, значительное снижение концентрации лактобиоты при повышении концентрации анаэробных микроорганизмов констатировано до лечения у 32 (66,7%) из 48. Через 2 месяца после лечения только у 18 (56,3%) из них микробиоценоз влагалища нормализовался, что на 30,0% меньше, чем в группе, получавшей двухэтапную терапию.

У 23 (11,3%) пациенток через 2 месяца после окончания лечения установлен рецидив БВ, сопровождавшийся появлением жалоб на усиление неприятного «крынного» запаха у 18 больных, повышением pH до 5,0–5,5 – у 23, положительным аминотестом – у 14, наличием «ключевых» клеток при микроскопии влагалищного отделяемого – у 23. Анализ микробиоты влагалища показал, что у всех пациенток с рецидивами концентрация *Lactobacillus acidophilus* была сниженной при повышении доли микроорганизмов, ассоциированных с БВ. Рецидивы БВ были установлены у 6 из 24 пациенток, получавших монотерапию метронидазолом, у 6 из 24 – получавших монотерапию клиндамицином, у 3 из 30 – метронидазол в комбинации с Гинофлором Э, у 1 из 24 – клиндамицин с Гинофлором Э, у 7 из 102 – Флуомизин с Гинофлором Э.

Следует отметить, что максимальное число рецидивов БВ (25,0%) касалось монотерапии метронидазолом и клиндамицином. В группах пациенток, получавших второй этап лечения препаратом лактобактерий, рецидивы БВ констатированы значительно реже – 4,2 и 7,7%. Среди пациенток, получавших двухэтапное лечение Флуомизином и Гинофлором Э, рецидивы БВ отмечены у 6,0% – с преимущественным выделением *G. vaginalis*, у 7,7% – с преимущественным выделением *A. vaginalae*, что демонстрирует высокую эффективность этой комбинации.

Анализ результатов лечения пациенток с БВ показал, что через 2 месяца после окончания терапии клинико-микробиологического выздоровления достигли 36 женщин,

Навстречу чистоте!

Флуомизин®  
таблетки вагинальные  
100 мг драже для вагинального применения  
ГЕДЕОН РИХТЕР

Реклама

- Широкий спектр антимикробной активности
- Разрешен к применению в период беременности и лактации
- Короткий курс лечения – 6 дней

«Мединова АГ», Швейцария для ОАО «Гедеон Рихтер»  
ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»: г. Москва, 119049, 4-й Добрининский пер., д. 8. Тел.: (495)987-18-80. E-mail: GRFarma@g-richter.ru

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва, 119049, 4-й Добрининский пер., д. 8. Тел.: +7(495) 987-15-55. E-mail: centr@g-richter.ru . www.g-richter.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

получавших монотерапию этиотропными препаратами (метронидазолом и клиндамицином), 50 женщин, получавших комбинацию метронидазола или клиндамицина с Гинофлором Э, и 95 женщин, получавших сочетанную терапию Флуомизином и Гинофлором Э (рис. 9).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного нами исследования позволяют сделать несколько важных практических выводов.

Среди этиотропных антианаэробных препаратов для лечения БВ деквалиниция хлорид может занять достойное место, т. к. эффективность его, оцененная по критериям Амселя и по результатам изучения микробиоценоза влагалища методом ПЦР в реальном времени, не уступает эффективности препаратов первой линии – метронидазола и клиндамицина, внесенных в настоящее время в ведущие клинические рекомендации во всем мире. Высокая клиническая эффективность препарата подтверждается и объективными показателями, характеризующими состояние влагалищной микробиоты, – положительной динамикой pH и аминотеста.

Отмечается более низкий процент нежелательных явлений при применении деквалиниция хлорида, чем при применении метронидазола при пероральном применении и клиндамицина при интравагинальном. Выраженность местной реакции на введение внутривлагалищной таблетки препарата у наших пациенток была незначительной и исчезала самостоятельно, не требуя отмены лечения. Немаловажным фактором являются и субъективные ощущения пациенток: таблетка деквалиниция хлорида не усиливает влагалищных выделений, что, по мнению женщин, выгодно отличает его от кремовых и гелевых форм, а также от влагалищных суппозиториев.

Не менее важным, на наш взгляд, является и тот факт, что при преимущественном выявлении при БВ как *A.vaginae*, так и *G.vaginalis* деквалиниция хлорид продемонстрировал одинаково высокую эффективность.

Актуальный вопрос о необходимости коррекции лактобиоты с помощью препаратов лактобактерий у женщин с дисбиозом влагалища, на наш взгляд, сегодня имеет достаточно обоснованный утвердительный ответ. Мировой опыт применения препарата лактобактерий в комбинации с эстриолом, его научное обоснование, а также результаты наших сравнительных наблюдений за пациентками, получавшими монотерапию этиотропными препаратами и в комбинации с лактобактериями, позволяют говорить не только о целесообразности, но и необходимости подобного двухэтапного лечения пациенток с БВ, особенно с рецидивами заболевания. Препаратор Гинофлор Э, в котором рационально сочетаются лактобактерии из культуры влагалищных микроорганизмов с эстриолом, имеющим вагинотропное действие, продемонстрировал хорошие возможности по восстановлению пула лактобактерий, подтвержденные динамикой субъективных и объективных критериев Амселя, а также состоянием микробиоценоза влагалища. 12-дневная интравагинальная терапия Гинофлором Э в наших наблюдениях не сопровождалась нежелательными явлениями, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата.

Комбинированная двухэтапная терапия пациенток с БВ с использованием антисептика деквалиниция хлорида на первом этапе и препарата лактобактерий в комбинации с эстрилом – на втором, на наш взгляд, является высокоэффективной, безопасной и универсальной, особенно при невозможности уточнения основных этиотропных агентов заболевания.

Поступила/Received 28.01.2019



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Turovskiy Y., Suttyak Noll K., Chikindas M.L. The aetiology of bacterial vaginosis. *J. Appl. Microbiol.* 2011;110:1105–1128.
- Bautista C.T., Wurapa E., Sateren W.B., Morris S., Hollingsworth B., Sanchez J.L. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res.* 2016;13:3-4.
- Bradshaw C.S., Brotman R.M. Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis – striving for long-term cure. *BMC Infect Dis.* 2015;15:292.
- Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАРМедиа, 2011, 1072 с. [Kulakov V.I., Savelieva G.M., Manukhin I.B. Gynecology. National manual. M.: GEOTHARMedia, 2011, 1072 p.] (In Russ.)
- Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Клинические рекомендации под ред. В.Н. Прилепской и соавт. М., 2013, 50 с. [Diagnostics and treatment of diseases accompanied by pathological discharges from the genital tract of women. Clinical recommendations edited by V.N. Prilepskaya et al., 2013, 50 p.] (In Russ.)
- Ishaque S., Yakoob M.Y., Imdad A., Goldenberg R.L., Eisele T.P., Bhutta Z.A. Effectiveness of interventions to screen and manage infections during pregnancy on reducing stillbirths: A review. *BMC Public Health.* 2011, 11 c.
- Briery C.M., Chauhan S.P., Magann E.F., Cushman J.L., Morrison J.C. Treatment of bacterial vaginosis does not reduce preterm birth among high-risk asymptomatic women in fetal fibronectin positive patients. *J. Miss. State Med. Assoc.* 2011;52:72–75.
- Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A., Hassan S.S., Chaiworapongsa T., Kusanovic J.P. et al. The vaginal microbiome: New information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG.* 2011;118:533–549.
- Menon R., Dunlop A.L., Kramer M.R., Fortunato S.J., Hogue C.J. An overview of racial disparities in preterm birth rates: Caused by infection or inflammatory response? *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011;90:1325–1331.
- Hillier S. The complexity of microbial diversity in bacterial vaginosis. *N Eng J Med.* 2005;353:1886–1887.
- Bilardi J.E., Walker S., Temple-Smith M., McNair R., Mooney-Somers J., Bellhouse C. The Burden of Bacterial Vaginosis: Women's Experience of the Physical, Emotional, Sexual and Social Impact of Living with Recurrent Bacterial Vaginosis. *PLOS One.* 2013;8(9):74–78.
- Ibrahim S.M., Bukar M., Galadima G.B., Audu B.M., Ibrahim H.A. Prevalence of bacterial vaginosis in pregnant women in Maiduguri, North-Eastern Nigeria. *Niger J Clin Pract.* 2014;17(2):154–8.

13. Alcaide M.L., Chisembele M., Malupande E., Arheart K., Fischl M., Jones D.L. A cross-sectional study of bacterial vaginosis, intravaginal practices and HIV genital shedding; implications for HIV transmission and women's health. *BMJ Open*. 2015;5:e009036.
14. Lallar M., Nandal S., Nandal R.J. Lower Genital Tract Infections in HIV-Infected Women: Can We Afford to Miss? *Obstet Gynaecol India*. 2015;65(1):45-9.
15. Ghiasi M., Fazaeli H., Kalhor N., Sheykh-Hasan M., Tabatabaei-Qomi R. Assessing the prevalence of bacterial vaginosis among infertile women of Qom city. *Iran J Microbiol*. 2014; 6(6):404-408.
16. Guédou F.A., Van Damme L., Deese J., Crucitti T., Becker M., Mirembe F. et al. Behavioural and medical predictors of bacterial vaginosis recurrence among female sex workers: longitudinal analysis from a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2013;13:208.
17. Vodstrcil L.A., Walker S.M., Hocking J.S., Law M., Forcey D.S., Fehler G. et al. Incident bacterial vaginosis (BV) in women who have sex with women is associated with behaviors that suggest sexual transmission of BV. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(7):1042-1053.
18. Bradshaw C.S., Walker S.M., Vodstrcil L.A., Bilardi J.E., Law M., Hocking J.S. et al. The influence of behaviors and relationships on the vaginal microbiota of women and their female partners: The WOW health study. *J. Infect. Dis*. 2014;209:1562-1572.
19. Marrazzo J.M., Antonio M., Agnew K., Hillier S.L. Distribution of genital Lactobacillus strains shared by female sex partners. *J. Infect. Dis*. 2009;199:680-683.
20. Verstraeten H., Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2013;26(1):86-89.
21. Schwebke J.R., Muzny C.A., Josey W.E. Role of Gardnerella vaginalis in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. *J Infect Dis*. 2014;210(3):338-43.
22. Witkin S.S., Ledger W.J. Complexities of the uniquely human vagina. *Sci Transl Med*. 2012;4:132fs11.
23. Рахматулина М.Р. Опыт применения 5-нитроимидазолов в терапии бактериального вагиноза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;6:92-97. [Rakhmatulina M.R. Experience of using 5-nitroimidazoles in therapy of bacterial vaginosis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynaecologist [Rossijskij vestnik akushera-ginekologa]*. 2015;6:92-97.] (In Russ.)
24. Рахматулина М.Р. Дiагностические и терапевтические аспекты ведения пациенток с бактериальным вагинозом. *Гинекология*. 2012;14(4):27-32. [Rakhmatulina M.R. Diagnostic and therapeutic aspects of management of patients with bacterial vaginosis. *Gynecology [Ginekologiya]*. 2012;14(4):27-32.] (In Russ.)
25. Рахматулина М.Р., Плахова К.И. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с Atopobiumvaginae. *Акушерство и гинекология*. 2012;3:88-92. [Rakhmatulina M.R., Plakhova K.I. Bacterial vaginosis associated with Atopobium
- vaginae. *Obstetrics and gynecology [Akusherstvo i ginekologiya]*. 2012;3:88-92.] (In Russ.)
26. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, Recommendations and Reports June 5, 2015/64(RR3); CDC. 1-137. <https://www.cdc.gov/Mmwrr/preview/mmwrrhtml/rr6403a1.htm>.
27. Tiplica G.-S., Radcliffe K., Evans C., Gomberg M., Nandwani R., Raftla A., Nedelcu L., Salavastru C. GUIDELINES 2015 European guidelines for the management of partners of persons with sexually transmitted infections. doi: 10.1111/jdv.13181 <https://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/PartnerNotificationEADV.pdf>.
28. Федеральные клинические рекомендации. *Дermatovenerология* 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. *Деловой экспресс*. 2016:645-654. [Federal clinical guidelines. Dermatovenerology 2015: Skin diseases. Sexually-transmitted infections. *Business Express [Delovoj ekspres]*. 2016:645-654.] (In Russ.)
29. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, Recommendations and Reports June 5, 2015/64(RR3);1-137 2015 - CDC <https://www.cdc.gov/Mmwrr/preview/mmwrrhtml/rr6403a1.htm>.
30. Brandt M., Abels S., May T. et al. Intravaginally applied metronidasole is as effective as orally applied in the treatment of bacterial vaginosis, but exhibits significantly less side effects. *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008;141:158-162.
31. Donders G.G., Zodzika J., Rezeberga D. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(5):645-57.
32. Lopes dos Santos Santiago G., Grob P., Verstraeten H., Waser F., Vaneechoutte M. Susceptibility testing of Atopobium vaginae for dequalinium chloride. *BMC Res Notes*, 2012;19(5):151.
33. Weissenbacher E.R., Donders G., Unzeitig V., Martinez de Tejada B., Gerber S., Halaška M. et al. A Comparison of Dequalinium Chloride Vaginal Tablets (Fluomizin®) and Clindamycin Vaginal Cream in Treatment of Bacterial Vaginosis : a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;73(1):8-15.
34. Подзолкова Н.М., Никитина Т.И. Сравнительная оценка различных схем лечения больных с бактериальным вагинозом и неспецифическим вульвовагинитом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;12(5):72-80. [Podzolkova N.M., Nikitina T.I. Comparative assessment of different treatment schemes for patients with bacterial vaginosis and nonspecific vulvovaginitis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynaecologist [Rossijskij vestnik akushera-ginekologa]*. 2012;12(5):72-80.] (In Russ.)
35. Verstraeten H., Verhelst R. Bacterial vaginosis: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7:1109-1124.
36. Ефимов В.А., Тютюнник В.Л. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему. *РМЖ*. 2008;16(1):18-22. [Efimov V.A., Tyutyunnik V.L., Bacterial Vaginosis: A Modern View of the Problem. *RMJ*. 2008;16(1):18-22.] (In Russ.)
37. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Календжян А.С. Эффективная коррекция нарушенных биоценоза влагалища вне и во время беременностии: почему это важно и что нового? *Доктор. Ру. (Гинекология)*. 2010;7(58, 1):20-26. [Radzinsky V.E., Hamoshina M.B., Kalenjian A.S. Effective correction of vaginal biocenosis disorders in the nonpregnant state and during pregnancy: why is it important and what is new? *Doctor. Ru. (Gynecology)* [Doktor.Ru. (Ginekologiya)]. 2010;7(58, 1):20-26.] (In Russ.)
38. Mastromarino P., Macchia S., Meggiorini L., Trinchieri V., Mosca L., Perluigi M. et al. Effectiveness of Lactobacillus-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:67-74.
39. Кира Е.Ф., Пекарев О.Г., Молchanов О.Г., Мальцева Л.И., Аксененко В.А., Селихова М.С. и др. Сравнительный анализ эффективности и безопасности параллельного или последовательного сочетания метронидазола с молочной кислотой и двухэтапного метода метронидазол плюс пробиотик. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование. *Акушерство и гинекология*. 2016;9:87-93. [Kira E.F., Pekarev O.G., Molchanov O.G., Maltseva L.I., Aksenenko V.A., Selikhova M.S. et al. Comparative analysis of effectiveness and safety of parallel or sequential combination of metronidazole with lactic acid and two-stage method of metronidazole plus probiotic. Multicenter randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology [Akusherstvo i ginekologiya]*. 2016;9:87-93.] (In Russ.)
40. <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/rus/>.
41. Dover S.E., Aroutcheva A.A., Faro S., Chikindas M.L. Natural antimicrobials and their role in vaginal health: A short review. *Int J Probiotics Prebiotics*. 2008;3:219-230.
42. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Четвертакова Э.С., Мисуну О.А. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. *Акушерство и гинекология*. 2011;5:90-93. [Radzinsky V.E., Ordians I.M., Chetvertakova E.S., Misuno O.A. Two-stage therapy of vaginal infections. *Obstetrics and gynecology [Akusherstvo i ginekologiya]*. 2011;5:90-93.] (In Russ.)
43. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. БИОС: сравнительная оценка различных схем лечения бактериального вагиноза и неспецифического вульвовагинита. *Status Praesens*. 2013;1(12):52-55. [Radzinsky V.E., Ordians I.M. BIOS: comparative assessment of different treatment schemes of bacterial vaginosis and nonspecific vulvovaginitis. *Status Praesens*. 2013;1(12):52-55.] (In Russ.)
44. Руднева О.Д., Добрецова Т.А., Маклецова С.А. Под ред. Радзинского В.Е. Рецидивы бактериального и лактофлора: от актуальной неоднозначности к практическим решениям. *Status Praesens*. 2013, 16 с. [Rudneva O.D., Dobretsova T.A., Makletsova S.A. Edited by Radzinsky V.E. Recurrence of bactvaginosis and lactoflora: from current ambiguity to practical solutions. *Status Praesens*. 2013, 16 p.] (In Russ.)

# Терапия бактериального вагиноза

## У НЕБЕРЕМЕННЫХ ПАЦИЕНТОК

О.И. МАРУШКИНА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

### Информация об авторе:

**Марушкина Ольга Ивановна** – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: 7 (937) 555-18-33; e-mail: olga-marushkina2014@yandex.ru

### РЕЗЮМЕ

Цель: оценка эффективности применения Мульти-Гин Актигеля в комплексной терапии бактериального вагиноза (БВ) и профилактике его рецидивов у небеременных пациенток. Материал и методы: обследовано и пролечено 87 пациенток репродуктивного возраста с диагнозом «бактериальный вагиноз, хроническое рецидивирующее течение». Из них 41 пациентке основной группы на 1-м этапе лечения давали Мульти-Гин Актигель, а 46 женщинам группы сравнения – 2%-ный крем клиндамицин. С целью восстановления микробиоценоза влагалища на втором этапе в обеих группах использовали пробиотик, содержащий *Lactobacillus casei rhamnosus* spp. LCR35. Использованы клинико-лабораторные методы исследования. Результаты: доказана эффективность применения Мульти-Гин Актигеля в комплексной терапии БВ и профилактике его рецидивов у небеременных женщин. В результате назначения Мульти-Гин Актигеля отсутствовали жалобы, нормализовался уровень pH, достигалось практически полное отсутствие БВ-ассоциированных микроорганизмов и сохранение пула лактобактерий даже в отдаленном после лечения периоде. Заключение: препарат Мульти-Гин Актигель – эффективное средство для лечения БВ и профилактики его рецидивов у небеременных пациенток, особенно при хроническом рецидивирующем течении заболевания. Данный эффект достигается не только за счет элиминации анаэробных микроорганизмов, но и благодаря стойкому сохранению пула лактобактерий.

**Ключевые слова:** Мульти-Гин Актигель, бактериальный вагиноз, микробные биопленки, колонизационная резистентность влагалища, лактобактерии, пробиотики

**Для цитирования:** Марушкина О.И. Терапия бактериального вагиноза у небеременных пациенток. *Медицинский совет*. 2019; 7: 104-109. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-104-109>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Therapy of bacterial vaginosis

## IN NON-PREGNANT PATIENTS

Olga I. MARUSHKINA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 400131, Russia, Volgograd, Pavshchih Bortsov Square, 1

### Author information:

**Marushkina Olga Ivanovna** – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(937) 555-18-33; e-mail: olga-marushkina2014@yandex.ru

### ABSTRACT

Aim: evaluation of efficacy of Multi-Gyn® Actigel application in the complex therapy of bacterial vaginosis (BV) and prevention of its recurrence in pregnant women. Patients and methods: 87 patients of reproductive age were examined and treated with the diagnosis of «bacterial vaginosis, chronic recurrent course». 41 of them from the main group were given Multi-Gyn® Actigel at the 1st stage of treatment, while 46 women of the comparison group were given 2% clindamycin cream In order to restore vaginal microbiocenosis, a probiotic containing *Lactobacillus casei rhamnosus* spp. LCR35 was used in both groups at the second stage Clinical laboratory methods were used. Results: efficacy of Multi-Gyn® Actigel application in complex therapy of BV and prevention of its recurrences in non-pregnant women was proved. As a result of Multi-Gyn® Actigel prescription there were no complaints, pH level was normalized, almost complete absence of BV-associated microorganisms was achieved and lactobacillus pool preservation even in the distant period after treatment. Conclusion: Multi-Gyn® Actigel is an effective remedy for treatment of BV and prevention of its recurrence in non-pregnant patients, especially in the chronic recurrent course of the disease. This effect is achieved not only by eliminating anaerobic microorganisms, but also due to the persistent preservation of the lactobacillus pool.

**Keywords:** Multi-Gyn® Actigel, bacterial vaginosis, microbial biofilms, vaginal colonization resistance, lactobacteria, probiotics

**For citing:** Marushkina O.I. Therapy of bacterial vaginosis in non-pregnant patients. *Meditinsky Sovet*. 2019; 7: 104-109. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-104-109>.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Мировая статистика гласит, что БВ занимает одно из первых мест в структуре заболеваний влагалища. Частота его распространения в популяции достигает 80%, обнаруживаясь у 80–87% женщин с патологическими вагинальными выделениями [1].

Повышенный интерес к проблеме БВ обусловлен его взаимосвязью с бесплодием, угрозой выкидыша, преждевременными родами, внутриутробным инфицированием плода, воспалительными процессами, а также цервикальной неоплазией [2, 3]. Описаны БВ-ассоциированные бактерии: *Atopobium vaginae*, *Megasphaera*, *Leptotrichia amnionii*, *Prevotella* (*Bacteroides*), *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, а также *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealiticum* и *Mycoplasma hominis* [4].

Высокая частота рецидивов БВ, достигающая 15–30% через 3 месяца и 75–80% случаев через 6–8 месяцев после традиционной комплексной двухэтапной терапии, является одной из важнейших проблем [5–7]. Особое место среди причин столь частого рецидивирования принадлежит формированию «бактериальных» пленок, сопровождающих БВ в 90% случаях [8, 9]. Формирование микробных биопленок при БВ приводит к повышенной устойчивости бактерий, входящих в их состав, к антианаэробным препаратам. Состав биопленки при БВ представлен *Gardnerella vaginalis* (60–90% массы биопленки), *Atopobium vaginae* (от 1 до 40% массы биопленки) и некоторыми видами лактобактерий (1–5%). «Биопленочные» бактерии, взаимодействуя друг с другом, приобретают повышенную устойчивость к факторам внешней среды. Вероятно, это является причиной рецидивирующего течения БВ, особенно при повторном использовании препаратов той же группы [10].

Микробиота вагинального тракта – индикатор состояния репродуктивного здоровья женщин. Это сбалансированная система, кислая среда которой регулирует состав микробного пейзажа, обеспечивая колонизационную резистентность (КР) влагалища.

КР – совокупность биомеханизмов, обеспечивающих постоянство количественного и видового состава нормальной микрофлоры, – формирует надежную защиту от инвазии патогенных и чрезмерного размножения условно-патогенных микроорганизмов [11, 12].

КР влагалищного биотопа, наряду с особенностями анатомического строения органа с местным кровообращением, лимфооттоком и иннервацией, обеспечивают и лактобактерии (посредством синтеза перекиси водорода, молочной кислоты, лактоцидина, ацидофилина, лактоцина-В и бактериоцинов), способствуя снижению риска заражения ИППП и бактериальным вагинозом. По данным отечественных исследователей, лактобактерии способны снижать жизнеспособность *Gardnerella vaginalis*, составляющей 90% массы биопленки при БВ, в несколько тысяч раз.

Микроаэрофильные лактобактерии (палочки Додерлейна) занимают ведущее место в микробном пейзаже влагалища. Их число может достигать 10<sup>9</sup>КОЕ/мл [13]. На долю лактобацилл (*Lactobacillus spp.*), как правило,

приходится 95–98% всей микробиоты влагалища, причем 96% из них – H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-продуцирующие штаммы [3].

Кроме того, защиту экосистемы влагалища лактобактерии обеспечивают за счет стимуляции местного и общего иммунитета, выработки эндбиотиков [2, 14]. С другой стороны, лактобактерии способны объединяться в биопленки, формируя выраженный фактор защиты влагалища от инвазии патогенных микроорганизмов [3].

Выделяя во внеклеточную среду экзополисахариды, лактобактерии обеспечивают постоянство мукозального слоя слизистых оболочек и резистентность к условно-патогенным микроорганизмам. По данным В.Е. Балан и соавт. (2017), при БВ пул лактобактерий почти полностью замещается условно-патогенной, главным образом анаэробной, микрофлорой [15].

В связи с вышеописанным, основной задачей терапии БВ является создание стойкой колонизации влагалища жизне- и конкурентоспособными лактобактериями, активно продуцирующими молочную кислоту и способными формировать полезные биопленки, что сопровождается гибелю представителей патогенной микробиоты и создает основу для нормального микробиоценоза [16].

В то же время установлена низкая эффективность чужеродных (аллогенных) лактобактерий, входящих в состав ряда пробиотиков, делая их абсолютно безрезультатными (Анкирская А.С. и соавт., 2006).

Установлено, что низкий уровень приживаемости лактобактерий обусловлен недостаточной колонизацией и быстрой элиминацией вводимых чужеродных бактериальных штаммов. Вместе с тем ряд недостатков пробиотиков (длительные курсы лечения и наличие в составе препаратов нетипичных представителей бактериальной микрофлоры) препятствует последующей колонизации влагалища лактобациллами. Этим объясняется низкая эффективность лечения и стабильно высокая частота рецидивов БВ [17].

Учитывая недостаточную и непродолжительную эффективность различных вариантов лечения, с целью активации роста собственной лактофлоры в комплексной терапии БВ ряд авторов в своих исследованиях успешно использовали бальнеологические факторы [18, 19].

Однако данные методы, как и многие другие, не нашли широкого применения в практической медицине в связи с необходимостью лечения в конкретных санаторно-курортных условиях, существенными затратами и трудоемкостью процедур.

Таким образом, распространенность БВ среди женщин репродуктивного возраста, высокая частота рецидивов, репродуктивные потери и гинекологические осложнения, а также наличие множества схем и средств его лечения, не снижающих частоту заболевания, требуют продолжения поиска новых подходов к лечению БВ и профилактике его рецидивов.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная оценка эффективности комплексной терапии БВ с использованием вагинальных аппликаций Мульти-Гин Активгеля и 2%-ного крема клиндамицин.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 87 пациенток репродуктивного возраста с диагнозом «бактериальный вагиноз, хроническое рецидивирующее течение».

Из них 41 пациентка основной группы на 1-м этапе лечения интравагинально применяла Мульти-Гин Активель по два раза в день в течение 5 дней; а 46 женщин группы сравнения – 2%-ный крем клиндамицин в дозе 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки на ночь в течение 7 дней. С целью восстановления микробиоценоза влагалища на 2-м этапе лечения пациенткам обеих групп назначали пробиотик, содержащий *Lactobacillus casei rhamnosus* spp. LCR35 в сочетании с питательной средой и молочной кислотой (вагинальные капсулы с лактобактериями), по 1 капсуле 2 раза в день в течение 7 дней.

Для постановки диагноза и оценки эффективности лечения использовали клинико-лабораторные данные (анализ жалоб, данные объективного осмотра, pH-метрию, микроскопию влагалищного мазка, бактериологические исследования и ПЦР в режиме реального времени с использованием тест-системы «Фемофлор-16»).

Все обследованные были репрезентативны по возрасту, гинекологическому и соматическому анамнезу, социальному положению, а также по всем признакам, характеризующим БВ, что позволило нам сравнивать группы между собой.

При проведении исследования соблюдались критерии включения/исключения.

### **Критерии включения в исследование:**

- 1) возраст от 18 до 45 лет;
- 2) диагноз «бактериальный вагиноз», верифицированный наличием патологического характера выделений, увеличением pH влагалища больше 4,5; соответствием заключения микроскопии окрашенного мазка по Граму; картиной БВ по критериям Ньюджента 7–10 баллов; выявлением БВ-ассоциированных микроорганизмов методом ПЦР тест-системой «Фемофлор-16»;
- 3) информированное согласие на участие в исследовании после полного разъяснения протокола;
- 4) выполнение рекомендаций врача.

### **Критерии исключения:**

- 1) беременность;
- 2) наличие острого воспалительного процесса органов малого таза;
- 3) гонококковая, трихомонадная, хламидийная, уреаплазменная, микоплазменная, вирусная (герпес, ВПЧ) и грибковая инфекции.

Результаты лечения оценивали при помощи ранее перечисленных методов сразу после курса терапии (через 2 недели), через 1 и 3 месяца.

Выбор препарата Мульти-Гин Активель обусловлен тем, что он создан на основе комплекса 2QR. Это комплекс биоактивных полисахаридов, полученных из мякоти алоэ посредством молекуллярной фильтрации. Важно подчеркнуть, что 2QR-комплекс способствует инактивации и нейтрализации микробных агентов посредством физического воздействия, что позволяет сохранять

количество собственных лактобактерий и поддерживать колонизационную резистентность биотопа влагалища. Кроме того, 2QR-комплекс – это сетчатый полимер галактоарabinана и полиглюкуроновой кислоты. Вспомогательные компоненты представлены глюкозой, галактозой, ксилозой и глюкуроновой кислотой. Функциональная особенность 2QR-комплекса – во взаимодействии полисахаридов и адгезинов в профилактике бактериальных инфекций. Заряженные 2QR-молекулы имеют высокую способность связываться с патогенными компонентами, адгезинами, на поверхности клетки. В результате такого взаимодействия блокируется связывание микроорганизмов с клеточными рецепторами макроорганизма, оказывая выраженное antimикробное действие и контролируя естественную микрофлору, что предупреждает бактериальную обсемененность еще на ранней стадии развития инфекционного процесса.

Мульти-Гин Активель не содержит отдушек, ингредиентов животного происхождения, агрессивных химикатов, консервантов или гормонов. Его применение абсолютно безопасно и практически не сопровождается аллергическими реакциями. Важно также, что препарат не нарушает целостности презерватива. Гель способствует росту численности полезных лактобактерий (молочнокислых бактерий), создавая оптимальную и естественную микрофлору, препятствующую появлению дискомфорта и обеспечивающую условия для роста собственных лактобактерий влагалища.

Согласно федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных бактериальным вагинозом (2015) [1], лечение БВ включает в себя 2 этапа: антибактериальную терапию и восстановление микрофлоры влагалища пробиотиками. Средствами первой линии на 1-м этапе лечения являются метронидазол и клиндамицин. Установлено, что при длительном, рецидивирующем течении заболевания часто обнаруживается *Atopobium vaginæ*, составляющий до 40% массы биопленки при БВ и в большей степени чувствительный к клиндамицину. Данные обстоятельства послужили поводом для сравнения эффективности лечения рецидивирующего течения БВ препаратами Мульти-Гин Активель и клиндамицином.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

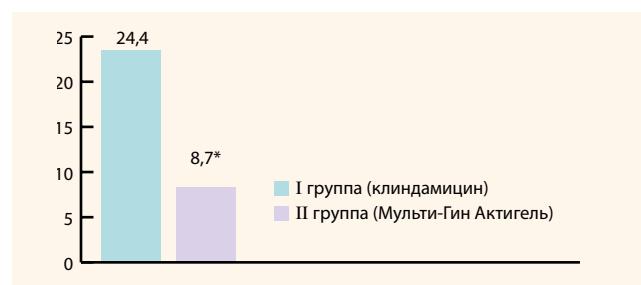
Результаты обследования показали, что среднее значение pH в обследованных группах колебалось от 4,5 до 5,5 и составило  $4,77 \pm 0,11$  в I группе;  $4,84 \pm 0,08$  – во II ( $p>0,05$ ). При идентификации микробного состава наиболее часто обнаруживались ассоциации микроорганизмов, характерные для БВ, среди которых лидировали: *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella*; *Megasphaera* spp. + *Veilinella* spp., *Eubacterium* spp. и *Atopobium vaginæ*. Массивный рост колоний ( $>10^4$  КОЕ/мл) отмечен у 80% пациенток обеих групп. Дефицит лактобактерий был отмечен практически у всех обследованных: у трети пациенток их количество не превышало  $10^5$  КОЕ/мл, а у каждой пятой – менее  $10^4$  КОЕ/мл. У 9 пациенток лактобактерии не были выявлены совсем. Статистически достоверных различий в группах не обнаружено ( $p>0,05$ ).

Сразу после лечения и через 1 месяц результаты применения препаратов были одинаково эффективными. У пациенток обеих групп в 100% случаев исчезли клинические симптомы, нормализовался уровень pH, отсутствовали БВ-ассоциированные микроорганизмы, отмечалась стабильная концентрация лактобактерий.

Однако через 3 месяца после проведенной двухэтапной терапии БВ появились отличия, подтверждающие различную эффективность применения этих двух препаратов. Так, клинические симптомы БВ (выделения, рыбный запах, диспареуния) возобновились у каждой 4-й пациентки I группы, пролеченной клиндамицином, и в 2,5 раза реже – во II группе, получавшей Мульти-Гин Актигель ( $p<0,05$ ). Данные представлены на рисунке 1.

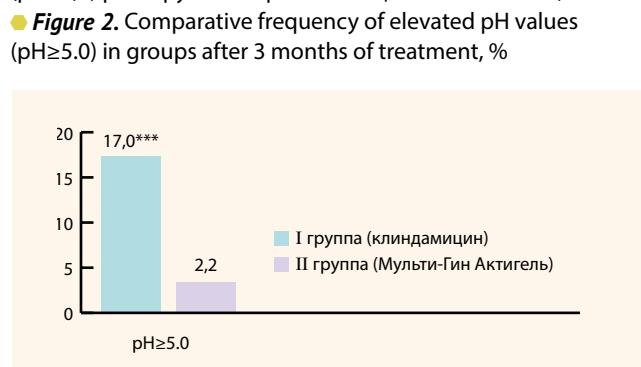
**Рисунок 1.** Сравнительная характеристика клинических симптомов в группах через 3 месяца после лечения

**Figure 1.** Comparative characterization of clinical symptoms in groups after 3 months of treatment



При оценке кислотности влагалищной среды через 3 месяца после лечения установлено, что повышенные значения  $pH \geq 5,0$  встречались у каждой 6-й пациентки, пролеченной клиндамицином, и в единичном случае – после применения Мульти-Гин Актигеля ( $p<0,001$ ). Данные представлены на рисунке 2.

**Рисунок 2.** Сравнительная частота повышенных значений ( $pH \geq 5,0$ ) pH в группах через 3 месяца после лечения, %



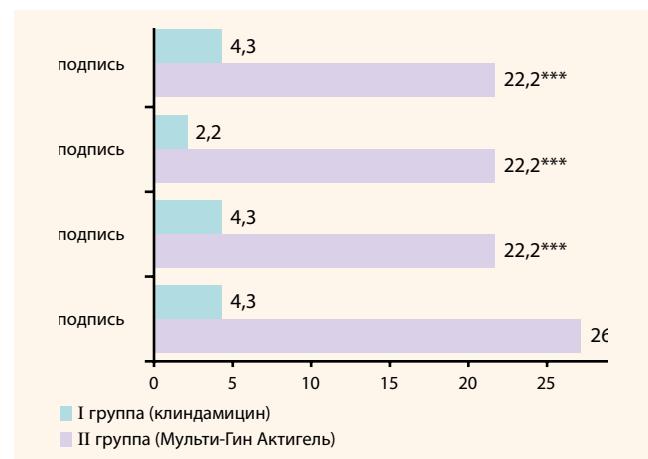
Таким образом, в группе сравнения частота повышенных значений pH обнаруживалась в 7,7 раза чаще относительно основной группы, что свидетельствует о достоверно высокой эффективности применения Мульти-Гин Актигеля ( $p<0,001$ ).

Частота встречаемости БВ-ассоциированных бактерий в группах через 3 месяца после лечения также имела статистически значимые отличия. Так, у пациенток, получавших

клиндамицин, обсемененность БВ-ассоциированными микроорганизмами наблюдалась в 6,2 раза чаще, чем в группе, пролеченной Мульти-Гин Актигелем ( $p<0,001$ ). Данные изображены на рисунке 3.

**Рисунок 3.** Сравнительная характеристика микробного пейзажа в группах через 3 месяца после лечения

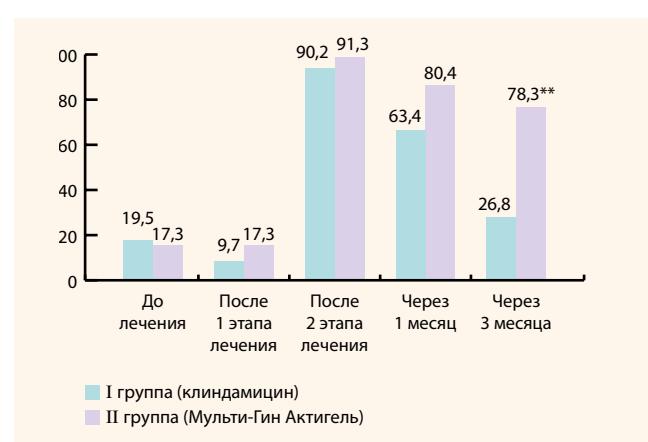
**Figure 3.** Comparative characterization of microbial landscape in groups after 3 months of treatment



При количественной оценке содержания лактобактерий влагалища установлено, что в группе сравнения (I), получавшей клиндамицин, количество пациенток с нормальной их концентрацией после 1-го этапа лечения уменьшилось в 1,8 раза. В основной группе, получавшей Мульти-Гин Актигель, уровень лактобактерий оставался прежним у всех пациенток, однако различия не имели статистической значимости ( $p>0,05$ ). Эти данные иллюстрируют рисунок 4.

**Рисунок 4.** Частота нормального содержания лактобактерий ( $10^7 - 10^9$  КОЕ/мл) в группах до и после лечения

**Figure 4.** The frequency of the normal content of lactobacilli ( $10^7 - 10^9$  CFU / ml) in groups before and after treatment



После 2-го этапа лечения (восстановления микробиоценоза влагалища пробиотиком) нормальное содержание лактобактерий отмечалось практически у всех пациенток обеих групп с одинаковой частотой. Через 1 месяц была отмечена тенденция к снижению частоты выявления

нормального уровня лактобацилл в группе, пролеченной клиндамицином (I группа). Через 3 месяца после лечения в I группе результаты стали еще хуже, а концентрация лактобактерий находилась в пределах нормы лишь у каждой 3-й пациентки. В то же время в основной группе (II), пролеченной Мульти-Гин Активелем, достигнутые результаты лечения были намного лучше, а нормальное количество лактобактерий сохранилось практически у всех пациенток ( $p<0,01$ ).

Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности препарата Мульти-Гин Активель в комплексной терапии БВ и профилактике его рецидивов. На фоне назначения препарата удалось не только достичь полной ликвидации клинических симптомов, нормализации кислотности влагалищной среды (рН) и элиминации БВ-ассоциантов сразу после лечения и через 1 месяц, но и статистически достоверно чаще относительно пациенток группы сравнения сократить частоту их рецидивов в отдаленном периоде – через 3 месяца. Так, у пациенток, пролеченных Мульти-Гин Активелем, клинико-лабораторные признаки БВ встречались почти втрое реже в сравнении с пациентками, пролеченными клиндамицином ( $p<0,01$ ).

Основным компонентом препарата Мульти-Гин Активель является 2QR-комплекс, состоящий из отрицательно заряженного высокомолекулярного полисахаридного субстрата, полученного из алоэ лекарственного. Данные полисахариды способны оказывать мощное антиадгезивное действие. Предотвращение адгезии *Gardnerella vaginalis* может препятствовать возникновению инфекционного процесса и образованию микробной биопленки, представляющей основу патогенеза БВ.

Препарат Мульти-Гин Активель не подавляет рост естественной микрофлоры, сохраняя количество лактобактерий на исходном уровне как сразу после лечения, так и в отдаленном периоде. Частота случаев нормального их содержания превышала таковую в группе, пролеченной клиндамицином, в 3 раза ( $p<0,01$ ).

Наши результаты показывают, что высокая эффективность местного применения Мульти-Гин Активеля сопровождается сохранением пула лактобактерий, поддержи-

ваяя КР влагалищного биотопа, как сразу после лечения, так и в отдаленном периоде. Данный результат можно объяснить установленным ранее влиянием Мульти-Гин Активеля на формирование полезных биопленок (состоящих главным образом из лактобактерий), обладающих протективным действием в отношении патогенных представителей микробиоты влагалища.

Учитывая, что Мульти-Гин Активель основан не на агрессивных химических или токсических веществах, он не оказывает влияния на полезные бактерии. Кроме того, природный состав 2QR-комплекса нейтрализует микробные агенты посредством лишь физического воздействия, что позволяет сохранять количество собственных лактобактерий и, как следствие, поддерживать КР биотопа влагалища, предупреждая рецидивы заболевания.

В результате действие препарата Мульти-Гин Активель заключается в блокировании адгезии патогенных бактерий, нормализации рН влагалищной среды, оптимизации нормальной микрофлоры влагалищного биотопа и в поддержании естественной системы восстановления тканей. Препарат не имеет побочных эффектов, безвреден, безопасен и соответствует всем требованиям, предъявляемым к лекарственным средствам, назначаемым в акушерско-гинекологической практике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, препарат Мульти-Гин Активель является высокоэффективным средством лечения БВ и профилактики его рецидивов. Это позволяет успешно назначать его также пациенткам с хроническим рецидивирующим течением заболевания, достигая не только элиминации патогенной и условно-патогенной БВ-ассоциированной микрофлоры влагалища, но и стойкого сохранения нормофлоры, определяемой пулем лактобактерий, даже в отдаленном после лечения периоде. Высокую эффективность применения Мульти-Гин Активеля можно объяснить доказанным ранее разрушающим действием на патогенные микробные биопленки и потенцирующим влиянием на формирование полезных биопленок.

Поступила/Received 03.07.2018



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом. М., 2015. 15 с. [Federal clinical guidelines for the management of patients with bacterial vaginosis. M., 2015. 15 p.] (In Russ.)
2. Прилепская В.Н., Летуновская А.Б., Донникова А.Е. Микробиоценоз влагалища и полиморфизм генов цитокинов как маркер здоровья женщины (обзор литературы). *Гинекология*. 2015;2:4-13. [Prilepskaya V.N., Letunovskaya A.B., Donnikova A.E. Microbiocenosis of the vagina and polymorphism of cytokine genes as a marker of women's health (literature review). *Gynecology [Ginekologiya]*. 2015;2:4-13.] (In Russ.)
3. Van Schalkwyk J., Yudin M.H., Allen V., Bouchard C., Boucher M., Boucoiran I., Caddy S. et al. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2015;37(3):266-276.
4. Bingbing Xiao, Xiaoxi Niu, Na Han et al. Predictive value of the composition of the vaginal microbiota in bacterial vaginosis, a dynamic study to identify recurrence-related flora. *Scientific reports*. 2016;234-237.
5. Савичева А.М., Шипицына Е.В. Микробиота влагалища при бактериальном вагинозе. Инфекции в акушерстве и гинекологии. *Медицинский совет*. 2014;9:90-94. [Savicheva A.M., Shiptsina E.V. Vaginal microbiota in bacterial vaginosis. Infections in obstetrics and gynecology. *Medical Council [Medicinskij sovet]*. 2014;9:90-94.] (In Russ.)
6. Межевитинова Е.А., Бровкина Т.В., Довлетханова Э.Р. Бактериальный вагиноз: как снизить число рецидивов? *Акушерство и гинекология. Гинекология*. 2014;4:53-57. [Mezhevitinova E.A., Brovkinina T.V., Dovlethhanova E.R. Bacterial vaginosis: how to reduce the number of relapses? *Obstetrics and gynecology. Gynecology [Akusherstvo i ginekologiya. Ginekologiya]*. 2014;4:53-57.] (In Russ.)
7. Логутова Л.С. Лечение бактериальной инфекции у женщин репродуктивного возраста. *РМЖ: Мать и дитя. Акушерство Гинекология*. 2015;23(1):10-12. [Logutova L.S. Treatment of bacterial infection in women of reproductive age. *RMJ: Mother and child. Obstetrics Gynecology [RMZh: Mat' i ditya. Akusherstvo Ginekologiya]*. 2015;23(1):10-12.] (In Russ.)

8. Буданов П.В., Бахтияров К.Р. Двухкомпонентная, трижды эффективная. М.: Status Praesens, 2015;6(26):62–70. [Budanov P.V., Bakhtiyarov K.R. Two-component, three times effective. M.: Status Praesens, 2015;6(26):62–70.] (In Russ.)
9. Жаркин Н.А., Замараев В.С., Савченко Т.Н., Марушкина О.И., Van Nan. Бактериальный вагиноз и репродуктивное здоровье женщин. *Медицинский Альманах*. 2015;4(39):84–86. [Zharkin N.A., Zamarayev V.S., Savchenko T.N., Marushkina O.I., Van Nan. Bacterial vaginosis and reproductive health of women. *Medical Almanac [Medicinskiy al'manah]*. 2015;4(39):84–86.] (In Russ.)
10. Глушанова Н.А., Блинов А.И., Алексеева Н.Б. Бактериальные биопленки в инфекционной патологии человека. *Медицина в Кузбассе*. 2015;2:30 35. [Glushanova N.A., Blinov A.I., Alexeeva N.B. Bacterial biofilms in human infectious pathology. *Medicine in Kuzbass [Medicina v Kuzbase]*. 2015;2:30 35.] (In Russ.)
11. Di Giulio D.B., Callahan B.J., Mc Murdie P.J., Costello E.K., Lyell D.J., Robaczewska A. et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015;112(35):11060–5.
12. Тихомиров А.Л. Эффективная локальная терапия вагинальных белей. *Гинекология*. 2015;4:54–55. [Tikhomirov A.L. Effective local therapy of vaginal pains. *Gynecology [Ginekologiya]*. 2015;4:54–55.] (In Russ.)
13. Подгорная А.В., Махмутходжаев А.Ш. Бактериальное и антимикробное звенья неспецифического иммунитета влагалища при рецидивирующем бактериальном вагинозе у беременных женщин. *Акушерство и гинекология*. 2016;12:66–69. [Podgornaya A.V., Mahmutkhodjaev A.Sh. Bacterial and antimicrobial links of nonspecific vaginal immunity in recurrent bacterial vaginosis in pregnant women. *Obstetrics and gynecology [Akusherstvo i ginekologiya]*. 2016;12:66–69.] (In Russ.)
14. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз, новые представления о микробном биосоциуме и возможности лечения. *Акушерство и гинекология*. 2016;4:45–50. [Khryjanin A.A., Reshetnikov O.V. Bacterial vaginosis, new ideas about microbial biosocium and treatment possibilities. *Obstetrics and gynecology [Akusherstvo i ginekologiya]*. 2016;4:45–50.] (In Russ.)
15. Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Овчинникова В.В. Рецидивирующий бактериальный вагиноз – возможность увеличения продолжительности ремиссии. *Акушерство и гинекология*. 2017;1:83–88. [Balan V.E., Tikhomirova E.V., Ovchinnikova V.V. Recurrent bacterial vaginosis – the possibility of increasing the duration of remission. *Obstetrics and gynecology [Akusherstvo i ginekologiya]*. 2017;1:83–88.] (In Russ.)
16. Donders G.G. et al. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss. *Pharmacotheor*. 2014;15(5):645–657.
17. Забокрицкий Н.А., Бакуриных М.А., Бакуриных А.Б. и др. Пробиотические препараты и современные возможности лечения некоторых воспалительных заболеваний органов малого таза. Материалы V международной научно-практической конференции «Фармация и общественное здоровье». Екатеринбург, 2012:347–349. [Zabokritsky N.A., Bakurinskikh M.A., Bakurinskikh A.B., et al. Probiotic drugs and modern possibilities of treatment of some inflammatory diseases of the pelvic organs. Materials of the V International Scientific and Practical Conference «Pharmacy and Public Health». Ekaterinburg, 2012:347–349.] (In Russ.)
18. Цуригова З.А., Черникова О.Г. с соавт. Использование грязи «Тинакская» в медицине (обзор литературы). *Исследование и практика в медицине*. 2015;4(2):123–127. [Tsurigova Z.A., Chernikova O.G. et al. Use of Tinakskaya mud in medicine (literature review). *Research and practice in medicine [Issledovanie i praktika v meditsine]*. 2015;4(2):123–127.] (In Russ.)
19. Степанян Л.В., Черникова О.Г., Синчихин С.П., Эльдерова К.С., Цуригова З.А. Сравнительный анализ микробиоценоза влагалища при наличии и отсутствии клинических признаков бактериального вагиноза. *Таврический медико-биологический вестник*. 2016;19(2):151–154. [Stepanyan L.V., Chernikina O.G., Sinchikhin S.P., Elderova K.S., Tsurigova Z.A. Comparative analysis of vaginal microbiocenosis in the presence and absence of clinical signs of bacterial vaginosis. *Taurida medical and biological bulletin [Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik]*. 2016;19(2):151–154.] (In Russ.)



**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.

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

- 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.

# Репродуктивные исходы после хирургического лечения миомы матки

**А.Е. МИТИЧКИН<sup>1</sup>, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА<sup>2</sup>, Н.Ю. ИВАННИКОВ<sup>1,2</sup>, В.И. ДИМИТРОВА<sup>1</sup>, О.А. СЛЮСАРЕВА<sup>1</sup>, С.А. ХЛЫНОВА<sup>2</sup>, В.А. ЛЮБЕШКИНА<sup>1</sup>, Т.Г. МУСТАФАЕВА<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105187, Россия, г. Москва, ул. Фортунатовская, д. 1

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

## Информация об авторах:

**Митичкин Александр Евгеньевич** – д.м.н., профессор, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (495) 366-77-19; e-mail: gkb36@zdrav.mos.ru

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (903) 722-63-99; e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

**Иванников Николай Юрьевич** – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет

имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы» тел.: +7 (903) 136-99-69; e-mail: ivannikov@index.ru

**Димитрова Валентина Ивановна** – к.м.н., заведующая гинекологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (916) 200-51-91; e-mail: dimitrovav@mail.ru

**Слюсарева Ольга Александровна** – к.м.н., врач акушер-гинеколог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел. +7 (905) 706-03-03; e-mail: Lelechka.86@mail.ru

**Хлынова Светлана Анатольевна** – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (926) 280-63-67; e-mail: doc-khlinova@mail.ru

**Любешкина Вера Александровна** – врач акушер-гинеколог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (916) 359-39-93; e-mail: vap.med.ru@yandex.ru

**Мустафаева Татьяна Геннадьевна** – врач акушер-гинеколог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел. +7 (926) 023-43-88; e-mail: Lady-tatjana1990@yandex.ru

## РЕЗЮМЕ

В когортном проспективном сравнительном исследовании изучена эффективность применения мифепристона у пациенток после хирургического лечения миомы матки. Показано, что использование мифепристона в дозе 50 мг/сут в непрерывном режиме в течение 3-х мес. после оперативного лечения по поводу пролиферирующей миомы матки привело к отсутствию рецидивов заболевания в течение 2-х лет после отмены препарата. Использование препарата мифепристон после эмболизации маточных артерий позволило достоверно уменьшить размеры узла на 25% в течение 12 мес. и на 50% ( $p<0,05$ ) спустя 24 мес. Комплексное лечение миомы матки, включающее проведение миомэктомии и медикаментозной терапии препаратом мифепристон, позволило реализовать репродуктивную функцию у 46% пациенток, причем родоразрешение через естественные родовые пути произошло у 24% пациенток.

**Ключевые слова:** миома матки, мифепристон, эмболизация маточных артерий, пролиферирующая миома матки.

**Для цитирования:** Митичкин А.Е., Доброхотова Ю.Э., Иванников Н.Ю., Димитрова В.И., Слюсарева О.А., Хлынова С.А., Любешкина В.А., Мустафаева Т.Г. Улучшение репродуктивных исходов после хирургического лечения миомы матки. *Медицинский совет*. 2019; 7: 110-118. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-110-118>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Reproductive outcomes following surgical removal of uterine fibroids

**ALEKSANDR E. MITICHKIN<sup>1</sup>, Yulia E. DOBROKHOTOVA<sup>2</sup>, Nikolay YU. IVANNIKOV<sup>1,2</sup>, Valentina I. DIMITROVA<sup>1</sup>, Olga A. SLYUSAREVA<sup>1</sup>, Svetlana A. KHLINOVA<sup>2</sup>, Vera A. LYUBESHKINA<sup>1</sup>, Tatjana G. MUSTAFAEVA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> State Budgetary Institution of Healthcare of the City of Moscow «City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev of the Department of Healthcare of the City of Moscow»: 105187, Russia, Moscow, Fortunatovskaya St., 1

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

**Author information:**

**Mitichkin Aleksandr Yevgenyevich** – Dr. of Sci. (Med), Professor, Chief Doctor of the Moscow State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev of the Moscow Department of Healthcare»; tel: +7 (495) 366-77-19; e-mail: gkb36@zdrav.mos.ru

**Dobrokhotova Yulia Eduardovna** – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education « Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (903) 722-63-99; e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

**Ivannikov Nikolay Yurievich** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education» Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry

of Health of the Russian Federation; Deputy Chief Doctor for Obstetrical and Gynecological Care of the State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow «City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev of the Department of Healthcare of Moscow».

**Dimitrova Valentina Ivanovna** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Gynecological Department of the Moscow State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev of the Department of Healthcare of Moscow»; tel: +7 (916) 200-51-91; e-mail: dimitrovav@mail.ru

**Slyusareva Olga Alexandrovna** – Candidate of Medical Sciences, obstetrician-gynecologist of the Moscow State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev of the Department of Healthcare of Moscow»; tel. +7 (905) 706-03-03; e-mail: Lelechka.86@mail.ru

**Khlynova Svetlana Anatolievna** – Candidate of Medical Sciences,

Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (926) 280-63-67; e-mail: doc-khlinova@mail.ru

**Lyubeshkina Vera Aleksandrovna** – obstetrician-gynecologist of the Moscow State Budgetary Healthcare Institution «City clinical hospital named after F.I. Inozemtsev of the Department of Healthcare of Moscow»; tel: +7 (916) 359-39-93; e-mail: vap.med.ru@yandex.ru

**Mustafaeva Tatyana Gennadyevna** – obstetrician-gynaecologist of the Moscow State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev of the Department of Healthcare of Moscow»; tel. +7 (926) 023-43-88; e-mail: Lady-tatjana1990@yandex.ru

**ABSTRACT**

The cohort prospective comparative study investigated the efficacy of mifepristone use in patients after surgical treatment of uterine myoma. It was shown that the use of mifepristone at a dose of 50 mg/day in a continuous mode for 3 months after surgical treatment for proliferating uterine myoma led to the absence of recurrences of the disease for 2 years after the drug withdrawal. The use of mifepristone after embolization of uterine arteries allowed to significantly reduce the size of the node by 25% during 12 months and by 50% ( $p<0.05$ ) after 24 months. Complex treatment of uterine myoma, including myomectomy and drug therapy with mifepristone, allowed to realize reproductive function in 46% of patients, and delivery through the natural birth canal occurred in 24% of patients.

**Keywords:** uterine myoma, mifepristone, uterine artery embolization, proliferating uterine myoma.

**For citing:** Mitichkin A.E., Dobrokhotova Yu.E, Ivannikov N.Yu., Dimitrova V.I., Slyusareva O.A., Khlynova S.A., Lyubeshkina V.A., Mustafaeva T.G. Improvement of reproductive outcomes after surgical treatment of uterine myoma. *Meditinsky Sovet*. 2019; 7: 110-118. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-110-118>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**ВВЕДЕНИЕ**

Миома матки занимает 2-е место в структуре гинекологической заболеваемости [1]. Ее можно выявить у 77% женщин в популяции, причем за последние 10 лет отмечается тенденция к «комоложению» заболевания: в России его распространенность у женщин в возрасте до 30 лет выросла с 2 до 12,5%, в США у женщин в возрасте от 18 до 30 лет – до 43–57% [2, 3–5]. Миома матки оказывает выраженное негативное воздействие на репродуктивную функцию и общее состояние здоровья женщин, но до настоящего времени не существует патогенетически обоснованного ее влияния на fertильность [6, 7].

Ведение пациенток с миомой матки является предметом пристального внимания гинекологов и в нашей стране, и за рубежом [1]. Риск рецидивов после органосберегающих операций возникает у 15–45% пациенток, причем повторная операция более травматична и сопряжена с высоким интраоперационным риском кровотечения и образования послеоперационных спаек. Именно поэтому большое значение имеет поиск новых возможностей,

позволяющих снизить вероятность повторных оперативных вмешательств [8–10]. Также в послеоперационном периоде необходимо проведение противорецидивной терапии, поскольку хирургическое удаление миоматозных узлов не устраняет причины их развития, а интраоперационная травма миометрия повышает риск рецидива миом. Поэтому в настоящее время остается актуальной проблемой повышение эффективности не только органо-сохраняющего хирургического лечения миомы матки, но и противорецидивной медикаментозной терапии.

Спорными и дискутируемыми моментами использования противорецидивной терапии являются специфические осложнения, связанные с развитием гормональных и биохимических нарушений, кратковременностью курса терапии, рецидивом заболевания после отмены препаратов, а главное – возможность их использования в молодом возрасте. Широкую распространенность в терапии миомы матки получили агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (α-ГнРГ), однако их применение ограничивается в связи с развитием гипоэстрогенных состояний, нарушением минерального обмена, кратко-

временностью курса терапии и рецидивом заболевания после отмены препарата. По мнению большинства исследователей, применение антигестагенов, первым препаратом среди которых стал мифепристон, является многообещающим в лечении миомы матки [11]. В России зарегистрирован Гинестрил – препарат мифепристона 50 мг для приема 1 р/сут. Он обладает существенными преимуществами по сравнению с другими методами лечения благодаря высокой клинической эффективности и хорошей переносимости, что позволяет успешно использовать его при лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста, причем не только в качестве адьювантной терапии, но и в качестве единственного лечебного средства в длительном режиме [11].

С учетом весомой доказательной базы эффективности противорецидивной терапии Гинестрилом, его хорошей переносимости и целесообразности применения у пациенток, планирующих беременность, широкий интерес специалистов к данному препарату вполне закономерен [1]. В связи с этим имеется необходимость в анализе частоты возникновения рецидивов заболевания и изучении особенностей реализации репродуктивной функции у пациенток, перенесших органосохраняющее лечение по поводу миомы матки и курс адьювантной терапии Гинестрилом.

**Цель исследования:** улучшить репродуктивные исходы после хирургического лечения миомы матки и увеличить срок ремиссии заболевания.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе гинекологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева» ДЗМ. В когортное проспективное сравнительное исследование было включено 136 женщин, перенесших органосохраняющее лечение по поводу миомы матки с 01.01.2015 г. по 31.03.2016 г. Исследование осуществлялось без финансовой поддержки фармацевтических компаний, конфликт интересов отсутствовал.

Критерии включения в исследование: возраст – 25–45 лет, средний возраст –  $33 \pm 5,5$  года; органосохраняющее лечение по поводу миомы матки. Критерии исключения из исследования: возраст – старше 45 лет, аллергические реакции на мифепристон, пациентки, имеющие противопоказания к применению препарата, с отягощенным соматическим анамнезом, заболеваниями печени, гиперпластическими процессами матки (аденомиоз, гиперплазия эндометрия). В зависимости от органосохраняющего лечения пациентки были разделены на группы (табл. 1).

Объем обследования включал стандартные клинические, лабораторные и морфологические методы исследования.

До применения препарата проводился сбор данных, подтверждающих возможность участия пациенток в исследовании: критерии включения/исключения; антропометрические данные;

факт курения и употребления алкоголя; жалобы; анамнез; сопутствующие заболевания; общий осмотр; термометрия; гинекологический статус; УЗИ с допплерометрией; общеклинические лабораторные исследования и вид органосохраняющего оперативного лечения.

Применялся клинико-анамнестический метод – изучение гинекологического анамнеза, особенностей течения и длительности заболевания. Оценка соматического статуса проводилась с использованием визуальных и физикальных методов.

Клиническое лабораторное обследование включало: клинический анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови; коагулограмму; определение группы крови, резус-фактора; бактериоскопическое исследование отделяемого из цервикального канала.

Инструментальное обследование включало: трансвагинальное и трансабдоминальное УЗИ органов малого таза с допплерометрией.

Материал для морфологического исследования забирался во время применения инвазивных методов диагностики (аспирационной биопсии эндометрия).

С учетом клинических симптомов, размеров, количества, типа и локализации миоматозных узлов (по классификации FIGO 2011 г.), заинтересованности в сохранении репродуктивной функции 136 пациенткам было проведено органосохраняющее оперативное вмешательство.

110 пациенткам назначен Гинестрил в дозе 50 мг/сут (1 таблетка) с 1-го дня менструального цикла после оперативного лечения, в непрерывном режиме в течение 3-х мес., с учетом противопоказаний к его применению. 26 пациенток отказались от приема препарата в послеоперационном периоде и составили контрольные группы.

Основными параметрами эффективности применения Гинестрила считали изменения размеров матки и миоматозных узлов после ЭМА, также оценивали отдаленные результаты спустя 3, 6, 12, 18 и 24 мес. после лечения (возникновение рецидивов заболевания).

Оценку переносимости препарата пациентками проводили на основании анализа частоты возникновения побочных эффектов, динамического клинического наблюдения.

● **Таблица 1.** Дизайн исследования

● **Table 1.** Research design

Проспективное сравнительное исследование			
После миомэктомии (n = 96)		После ЭМА (n = 40)	
Контроль 1	Группа 1	Контроль 2	Группа 2
Без адьювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С адьювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3-х мес. после хирургического лечения	Без адьювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С адьювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3-х мес. после ЭМА
16	80	10	30
Период наблюдения – 3, 6, 12, 18 и 24 мес.			

Также проводили оценку реализации репродуктивной функции пациенток (наступление беременности в течение 2-х лет после лечения и ее исход).

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ Statistica 12,0; SPSS. Использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии, стандартного отклонения, 95% доверительного интервала. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования были получены данные об анамнезе, особенностях течения заболевания. Средний возраст обследованных женщин составил  $33 \pm 5,5$  года (от 25 до 45 лет). При анализе медико-социальной характеристики групп не было выявлено статистически значимых различий во времени наступления менархе и возрасте

начала половой жизни, индексе массы тела, длительности заболевания, сопутствующих гинекологических и соматических заболеваниях (табл. 2).

При сборе анамнеза было выявлено, что у 40% женщин миома матки имела бессимптомное течение, 60% пациенток беспокоил болевой синдром, у 50% отмечалось нарушение менструального цикла по типу обильных маточных кровотечений, у 45% эти жалобы сочетались. Таким образом, у 81 пациентки из 136 наблюдался болевой синдром разной степени выраженности.

Оценка интенсивности болевого синдрома проводилась по вербальной рейтинговой шкале (ВРШ), цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) и шкале мимической оценки боли Wong – Baker. 36 пациенток определили по ВРШ испытываемую ими боль как слабую, по ЦРШ степень боли была оценена в 2 балла (можно игнорировать); у 27 пациенток – боль средней интенсивности по ВРШ, 4–5 баллов по ЦРШ (мешала осуществлению деятельности); у 18 пациенток – сильная боль по ВРШ, 7 баллов по ЦРШ (мешала удовлетворению основных потребностей).

● Таблица 2. Медико-социальная характеристика пациенток сравниваемых групп

● Table 2. Medical and social characteristics of the patients of the compared groups

Группы Параметры	После миомэктомии (n = 96)		После ЭМА (n = 40)	
	Контроль 1 (n = 16)	Группа 1 (n = 80)	Контроль 2 (n = 10)	Группа 2 (n = 30)
	Без адьювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С адьювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3-х мес. после хирургического лечения	Без адьювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С адьювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3-х мес. после ЭМА
Возраст, годы (M ± m)	34 ± 3,6	30 ± 2,4	39 ± 3,2	38 ± 2,8
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (M ± m)	24 ± 3,8	24 ± 3,5	25 ± 2,8	27 ± 1,2
Менархе, годы (M ± m)	14 ± 1,2	13 ± 2,8	14 ± 0,8	13 ± 2,2
Возраст начала половой жизни, годы (M ± m)	18 ± 4,2	17 ± 2,2	20 ± 1,2	18 ± 1,2
Характеристика менструальной функции, n (%): • не нарушена • нарушена	5 (32) 11 (68)	60 (75)* 20 (25)*	1 (10) 9 (90)	2 (6,6) 28 (83,4) #
Болевой синдром (ВРШ, ЦРШ, шкала мимической оценки боли Wong – Baker), n (%): • не выражен • выражен	10 (62) 6 (38)	44 (55)* 36 (45)*	1 (10) 9 (90)	- 30 (100) #
Длительность заболевания (M ± m)	3,5 ± 1,8	6,4 ± 2,6	5,2 ± 3,6	4,8 ± 2,4
Беременности и их исходы: • Роды, n (%) • Артифициальные аборты, n (%) • Выкидыши, n (%) • Внематочные беременности, n (%)	10 (62,5) 5 (31) 3 (18) 2 (12)	40 (20)* 25 (31) 14 (17) 6 (7,5)	10 (100) 6 (60) 5 (50) 1 (10)	30 (100) 18 (60) 5 (16) 4 (13)
Сопутствующие гинекологические заболевания, n (%)	16 (100)	40 (50)	7 (70)	25 (83)
Бесплодие, n (%): • первичное • вторичное	3 (18) 4 (25)	10 (12,5)* 28 (35)*	- 1 (10)	- 2 (6,6) #
Соматические заболевания, n (%)	12 (75)	19 (24)	9 (90)	28 (93)

\* p<0,05 между 1-й и 2-й группами; # p<0,05 между 3-й и 4-й группами.

Длительность заболевания с момента выявления составила от 2 до 10 лет.

Гинекологический анамнез был отягощен у 88 женщин, у 47 из них отмечались заболевания шейки матки, у 41 – воспалительные заболевания органов малого таза.

Соматический анамнез был отягощен у 68 пациенток: у 44 выявлена постгеморрагическая анемия, у 3 – ожирение, у 9 – заболевания желудочно-кишечного тракта, у 12 – заболевания сердечно-сосудистой системы.

В клиническом анализе крови уровень гемоглобина варьировал от 90 до 136 г/л (средний –  $110 \pm 15,6$  г/л), число лейкоцитов, тромбоцитов – в пределах нормы.

В биохимическом анализе крови и коагулограмме изменений не выявлено.

При аспирационной биопсии эндометрия на 5–7-й день менструального цикла патологии не выявлено.

При УЗИ размеры матки соответствовали сроку от 6 до 16 нед. (в среднем –  $10 \pm 3,1$ ), количество миоматозных узлов – от 1 до 10 ( $3,4 \pm 1,4$ ), размеры миоматозных узлов – от 2 до 10 см ( $5,5 \pm 2,4$ ).

В зависимости от клинических симптомов, размеров, количества, типа и локализации миоматозных узлов (по классификации FIGO 2011 г.), заинтересованности в сохранении репродуктивной функции пациенткам проведено хирургическое органосохраняющее лечение. 48 пациенткам с субсерозно-интрамуральной миомой (класс 5–7 по FIGO 2011 г.) проведена миомэктомия лапароскопическим доступом; 8 пациенткам с субсерозно-интрамуральной миомой (класс 6–7) – вагинальная миомэктомия; 24 пациенткам с интрамуральной миомой (класс 3–4) – миомэктомия лапаротомным доступом; 16 пациенткам с субмукозной миомой (класс 0–1) – гистероскопическая миомэктомия; 40 пациенткам, не заинтересованным в сохранении репродуктивной функции, с субмукозно-интрамуральной миомой (класс 2–4) – эмболизация маточных артерий (ЭМА).

Интра- и послеоперационных осложнений у прооперированных больных не отмечалось. Менструальный цикл восстанавливался в течение 14–21 сут после операции.

С 1-го дня менструального цикла 80 пациенткам после миомэктомии назначен препарат Гинестрил в дозе 50 мг/сут в непрерывном режиме в течение 3 мес.

У 96 (100%) пациенток при гистологическом и иммуногистохимическом (ER, PR, Ki-67, Bcl-2, VEGF) исследовании миоматозных узлов выявлена пролиферирующая миома матки.

У 20 пациенток с интрамуральной миомой (класс 3–4) после ЭМА прием Гинестрила начинался с 1-го дня менструального цикла в непрерывном режиме в течение 3 мес., у 10 пациенток с субмукозно-интрамуральной миомой (класс 2) – с 1-го дня менструального цикла после экспульсии (самопроизвольного рождения) миоматозного узла.

Через 1 мес. после приема препарата Гинестрил отмечено развитие аменореи у 100% больных. Спустя 1 мес. после отмены препарата восстанавливался нормальный менструальный цикл.

Через 1 мес. после приема препарата Гинестрил у 50 пациенток болевой синдром отсутствовал. У 18 пациенток, которых беспокоила сильная боль, через 1 мес. после лечения Гинестрилом отмечалась слабая боль по ВРШ, по ЦРШ ее интенсивность оценивалась в 2 балла. Пациентки могли переносить боль спокойно, без использования нестероидных противовоспалительных препаратов. Данные симптомы исчезли у пациенток спустя 3 мес. после медикаментозного лечения. У 8 пациенток, отказавшихся от приема Гинестрила спустя 1 мес. после хирургического лечения, интенсивность боли уменьшилась до слабой и умеренной по ВРШ соответственно, до 2–4 баллов по ЦРШ, спустя 3 мес. интенсивность боли не изменилась.

В результате исследования было выявлено, что при использовании препарата Гинестрил в послеоперационном периоде у 76 (96%) пациенток размеры матки уменьшились по сравнению с таковыми у пациенток, отказавшихся от приема Гинестрила (у них размеры матки даже после проведенного хирургического лечения оставались крупнее нормы).

Объем матки у 96% обследованных женщин уменьшился на  $42,1 \pm 5\%$  от исходных размеров матки

**Таблица 3.** Репродуктивная функция у пациенток сравниваемых групп

**Table 3.** Reproductive function in female patients of compared groups

Группы Параметры	После миомэктомии (n = 96)		После ЭМА (n = 40)	
	Контроль 1 (n = 16)	Группа 1 (n = 80)	Контроль 2 (n = 10)	Группа 2 (n = 30)
Без адьювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С адьювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3-х мес. после хирургического лечения			
Наступление беременности, n (%)	4 (25)	37 (46)*	-	3 (10)
Замершая беременность, выкидыши, n (%)	3 (75)	3 (8)*	-	-
Роды	1 (25)	34 (91)*	-	3 (100)

\* p<0,05 между 1-й и 2-й группами; # p<0,05 между 3-й и 4-й группами.

**Таблица 4.** Течение беременности и родов у пациенток сравниваемых групп  
**Table 4.** Course of pregnancy and childbirth in the patients of the compared groups

Группы Параметры	После миомэктомии (n = 96)		После ЭМА (n = 40)	
	Контроль 1 (n = 4)	Группа 1 (n = 37)	Контроль 2 (n = 0)	Группа 2 (n = 3)
	Без адьювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/ сут	С адьювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/ сут в течение 3-х мес. после хирургического лечения	Без адьювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/ сут	С адьювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/ сут в течение 3-х мес. после ЭМА
Угроза прерывания беременности, n (%)	4 (100)	19 (51)*	-	2 (67)
Угроза преждевременных родов, n (%)	1 (25)	9 (24)	-	1 (33)
Анемия, n (%)	1 (25)	10 (27)	-	1 (33)
Преэклампсия, n (%)	-	6 (16)	-	1 (33)
Фетоплацентарная недостаточность, n (%)	1 (25)	3 (8)*	-	1 (33)

\* p<0,05 между 1-й и 2-й группами; # p<0,05 между 3-й и 4-й группами.

после хирургического лечения ( $p<0,05$ ), по сравнению с пациентками, не получавшими лечение, – на  $64,4 \pm 9,6\%$  ( $p<0,05$ ), причем степень уменьшения размеров матки не зависела от возраста обследуемых женщин.

У 25 пациенток после ЭМА спустя 3 мес. лечения препаратом Гинестрил отмечалось уменьшение миоматозных узлов в среднем на  $1,5 \pm 0,4$  см. Данный факт свидетельствует об эффективности ЭМА, дополненной адьювантной терапией.

Побочные реакции на препарат Гинестрил были выявлены у 1 пациентки в виде тошноты в первые 3 дня приема препарата. Индивидуальной непереносимости препарата в ходе исследования, а также осложнений при его приеме не отмечалось. Переносимость препарата была хорошей, ни одна пациентка в течение исследования не отказывалась от его приема.

Спустя 3, 6, 12, 18 и 24 мес. после лечения препаратом Гинестрил рецидивы заболевания выявлены не были.

У 2 пациенток после лапароскопической миомэктомии субсерозно-интрамуральных узлов (класс 5–6), отказавшихся от терапии Гинестрилом, зарегистрирован рецидив заболевания спустя 12 мес. после оперативного лечения, у 8 пациенток – спустя 18 мес., у 12 – через 24 мес.

После ЭМА и курса лечения Гинестрилом рецидив заболевания не выявлен у 30 (100%) пациенток спустя 24 мес., причем миоматозные узлы у 20 пациенток уменьшились до клинически незначимых, их размеры изменились на  $3,4 \pm 1,4$  см. Из 10 пациенток, отказавшихся от приема препарата, через 12 мес. зарегистрирован рецидив заболевания у 1 пациентки с субмукозной миомой матки в анамнезе, спустя 18 мес. – у 2, через 24 мес. – у 3. Рецидив заболевания определяли при появлении новых миоматозных узлов и возобновлении роста имеющихся в течение периода наблюдения.

В течение 24 мес. беременность наступила у 37 пациенток из 96 после миомэктомии, 40 пациенток

**Таблица 5.** Родоразрешение у пациенток сравниваемых групп  
**Table 5.** Delivery resolution in the patients of the compared groups

Группы Параметры	После миомэктомии (n = 96)		После ЭМА (n = 40)	
	Контроль 1 (n = 4)	Группа 1 (n = 37)	Контроль 2 (n = 0)	Группа 2 (n = 3)
	Без адьювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С адьювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3-х мес. после хирургического лечения	Без адьювантной терапии Гинестрилом в дозе 50 мг/сут	С адьювантной терапией Гинестрилом в дозе 50 мг/сут в течение 3-х мес. после ЭМА
Через естественные родовые пути, n (%)	-	9 (24)	-	1 (33)
Плановое кесарево сечение, n (%)	1 (100)	21 (57)*	-	2 (67)
Экстренное кесарево сечение, n (%)	-	4 (11)	-	-

\* p<0,05 между 1-й и 2-й группами; # p<0,05 между 3-й и 4-й группами.

не планировали беременность, поэтому и выбором хирургического лечения явилась ЭМА, но у 3 пациенток зарегистрирована незапланированная беременность, закончившаяся своевременными родами (табл. 3).

У 4 (25%) пациенток после миомэктомии без адьювантной терапии препаратом Гинестрил наступила беременность, но лишь у 1 пациентки она закончилась самопроизвольными родами. После хирургического лечения и 3-месячной противорецидивной терапии препаратом Гинестрил беременность наступила у 37 (46%) пациенток, у 34 (91%) закончилась своевременными родами. После ЭМА и терапии препаратом Гинестрил беременность наступила у 3 (10%) пациенток и закончилась родами.

Беременных после хирургического лечения миомы матки следует относить к группе высокого риска акушерских и перинатальных осложнений. Наиболее частым осложнением во всех группах была угроза прерывания беременности – у 19 (51%) беременных после миомэктомии и у 4 (100%) в контрольной группе. Угроза преждевременных родов требовала стационарного лечения каждой 4-й пациентки во всех группах. Среди других осложнений беременности были выявлены анемия – у 27%, преэклампсия – у 16%, фетоплацентарная недостаточность – у 8% (табл. 4). Частота осложненного течения беременности не зависит от предшествующего метода лечения миомы матки. Из 37 (46%) пациенток, у которых наступила беременность, у 34 (91%) беременность завершилась своевременными родами, что свидетельствует о благоприятном влиянии препарата Гинестрил на репродуктивный прогноз.

В настоящее время морффункциональные особенности рубца на матке после консервативной миомэктомии не изучены в достаточной степени, не существует достоверных методов диагностики состоятельности рубца на матке во время беременности, в особенности при выполнении миомэктомии по задней стенке матки. В связи с этим отсутствуют научно обоснованные рекомендации о времени наступления беременности после операции на матке, ведении беременности и родов. Существуют различные мнения по поводу родоразрешения пациенток после миомэктомии через естественные родовые пути.

В данном исследовании вопрос о методе родоразрешения решался в каждом случае индивидуально – в зависимости от совокупности факторов: величины и количества удаленных узлов, их локализации, вскрытия полости матки во время операции, восстановления целостности миометрия с помощью наложения швов, сроков наступления беременности и характера ее течения, наличия сопутствующей соматической патологии (табл. 5).

Самым распространенным методом родоразрешения после миомэктомии было кесарево сечение, которое выполнялось в 68% случаев (с учетом возраста, экстрагенитальных заболеваний, длительности бесплодия). Показаниями к абдоминальному родоразрешению, обусловленными характером предшествующей миомэктомии, являются: расположение рубца по задней стенке матки, где невозможны клиническая и ультразвуковая оценка его состоятельности; наличие рубца после удаления атипич-

но расположенных миоматозных узлов (шеечно-перешечной и интралигаментарной локализации), а также наличие 2-х и более рубцов после энуклеации опухолевых узлов больших размеров. У 57% пациенток кесарево сечение было выполнено в плановом порядке, у 11% – было экстренным, по акушерским показаниям (слабость родовой деятельности, острая гипоксия плода, преждевременное излитие околоплодных вод на фоне биологической незрелости родовых путей). ЭМА в анамнезе не являлась показанием к оперативному родоразрешению. Критериями отбора пациенток для вагинальных родов являлись отсутствие акушерских показаний и удаление во время предшествующей миомэктомии субсерозных или единичных интерстициальных узлов без вскрытия полости по передней стенке матки. Родоразрешены через естественные родовые пути были 24% пациенток.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ отдаленных результатов миомэктомии у 80 пациенток, которым в послеоперационном периоде проводилась адьювантная терапия препаратом Гинестрил, показал, что его применение в дозе 50 мг/сут в непрерывном режиме в течение 3-х мес. после хирургического органосохраняющего лечения по поводу пролиферирующей миомы матки (класс 0–7 по классификации FIGO 2011 г.) привело к достоверному уменьшению объема матки у 96% женщин ( $p<0,05$ ), независимо от вида оперативного доступа при миомэктомии. Миомэктомия сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений, возникающих в 7,7–12,7% наблюдений [12]. Послеоперационное ведение пациенток подразумевает предохранение от беременности в течение 6–12 мес., оптимальным сроком наступления беременности считаются 8–12 мес. после операции, что снижает риск несостоятельности рубца на матке. При отсутствии антирецидивной терапии у 48% пациенток в течение 6–12 мес. после операции отмечается рецидив заболевания, что является серьезным фактором риска репродуктивного прогноза [13, 14]. В нашем исследовании в течение 24 мес. после адьювантной терапии рецидивы заболевания не были зарегистрированы, и 46% пациенток смогли реализовать свою репродуктивную функцию. В исследовании А.З. Хашукоевой с соавт. (2017) при динамическом наблюдении за 35 пациентками, получавшими терапию Гинестрилом после лапароскопической миомэктомии, через 3–6–9 мес. рецидивы заболевания не были зарегистрированы [1].

Наступление беременностей в 37 (46%) наблюдений, закончившихся своевременными родами у 31 пациентки (91%), свидетельствует о благоприятном влиянии препарата Гинестрил на репродуктивный прогноз. В проведенном исследовании 68% женщин родоразрешены путем операции кесарева сечения, роды через естественные родовые пути состоялись у 24% пациенток. Данные результаты сопоставимы с результатами других отечественных исследований. По данным Ю.Е. Караваева (2015), путем кесарева сечения родоразрешают 72,6% пациенток после

# ГИНЕСТРИЛ®

мифепристон 50 мг

для лечения лейомиомы матки<sup>1</sup>

## Новые<sup>2</sup> возможности органосохраняющей терапии миомы матки

- Способствует уменьшению размеров миоматозных узлов и матки<sup>1</sup>
- Позволяет провести органосохраняющее лечение и сохранить репродуктивную функцию<sup>3</sup>
- Не вызывает эстрогенного дефицита<sup>3</sup>
- Однократный суточный пероральный прием<sup>1</sup>

На правах рекламы



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гинестрил®
2. По сравнению с оперативным методом (первая миомэктомия была выполнена в 1840 году)
3. Самойлова Т.Е. Медикаментозное лечение лейомиомы матки антигестагенами: возможности и перспективы // Гинекология 2011, Том 13, №3, С.62 – 68



Мифепристон включен ВОЗ  
в перечень основных лекарственных  
средств с 2005 года

[www.miomynet.ru](http://www.miomynet.ru)

настоящая информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников в местах проведения  
медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Дата выхода: 1 квартал 2019 года

Инструкция по медицинскому применению препарата Гинестрил® РУ Р N002340I02 от 31.05.2017

Дата выхода: II квартал 2019 г.



АО «Нижфарм»  
Россия, Н.Новгород, Бокс-459, ул. Салганская, 7  
Московский офис АО «Нижфарм»  
Россия, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д. 44, стр.4

миомэктомии. Однако многочисленные зарубежные исследования показывают, что успех влагалищных родов после миомэктомии достигает 89% (Hee-Sun Kim, 2016). Опасения российских акушеров-гинекологов относительно родов у пациенток с рубцом на матке после миомэктомии объясняются отсутствием до сих пор надежных методов оценки состоятельности такого рубца, доказанной низкой информативностью ультразвукового сканирования для определения состоятельности рубца в связи с особенностями reparatивных процессов в стенке матки после миомэктомии [15, 16]. Также отмечено, что применение препарата Гинестрил увеличивает безрецидивный период и повышает результативность применения ВРТ [1].

В последние десятилетия широкую популярность в качестве самостоятельного метода приобретает ЭМА [12]. Но до настоящего времени остаются дискуссионными вопросы по поводу назначения противорецидивной терапии после применения данного метода. Рецидивы после ЭМА наблюдаются в 40% случаев в течение 12 мес., поэтому, по нашим данным, назначение препарата Гинестрил у таких пациенток является обоснованным. Спустя 12 мес. после комплексного лечения (ЭМА + Гинестрил) объем миоматозных узлов уменьшается на 25%, спустя 24 мес. – на 50%, причем отмечается отсутствие рецидивов в течение периода наблюдения.

Прием препарата Гинестрил является обоснованным у женщин, планирующих беременность после миомэкто-

мии, т. к. спустя 1 мес. после отмены препарата восстанавливается менструальный цикл, что свидетельствует об отсутствии длительного угнетающего воздействия препарата на репродуктивную систему [13].

## ВЫВОДЫ:

1. Отдаленные результаты исследования позволяют рекомендовать препарат Гинестрил в послеоперационном периоде пациенткам, перенесшим органосохраняющее лечение по поводу пролиферирующей миомы матки, с целью предотвращения рецидивов заболевания в течение 24 мес. после отмены препарата.
2. Использование препарата Гинестрил после ЭМА позволило уменьшить число рецидивов заболевания в послеоперационном периоде.
3. Комплексное лечение миомы матки, включающее проведение миомэктомии и терапию препаратом Гинестрил, позволило реализовать репродуктивную функцию у 46% пациенток.
4. Роды *per vias naturalis* произошли у 24% пациенток, получавших адьювантную терапию Гинестрилом после миомэктомии, причем частота осложнений течения беременности не зависит от метода хирургического лечения миомы матки.

Поступила/Received 25.01.2019



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хашукоева А.З., Агаева М.И., Дугиева М.З., Ермилова К.А., Сухова Т.Н. Повышение шансов наступления беременности после миомэктомии в программах ВРТ. *Медицинский совет*. 2017;13:3-7. [Khashukoeva A.Z., Agaeva M.I., Dugieva M.Z., Ermilova K.A., Sukhova T.N. Increase of chances of pregnancy after myomectomy in ART programs. *Medical advice [Meditinskij sovet]*. 2017;13:3-7.] (In Russ).
2. Андреева Е.Н., Рыбинкина Т.С., Рыхнова Т.Е. Минздрав настоятельно рекомендует. Обзор нового клинического протокола диагностики и лечения миомы матки. *Status Praesens*. 2016;2(31) 04: 1-50. [Andreeva E.N., Ryabinkina T.S., Ryzhova T.E. The Ministry of Health strongly recommends. Review of the new clinical protocol for diagnosis and treatment of uterine myoma. *Status Praesens*. 2016;2(31) 04: 1-50.] (In Russ).
3. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация: Клинические рекомендации (протокол лечения). М.: Минздрав РФ, 2015. [Uterine myoma: diagnosis, treatment and rehabilitation: clinical guidelines (treatment protocol). M.: Ministry of Health of the Russian Federation, 2015.] (In Russ).
4. Радзинский В.Е., Тотчев Г.Ф. Миома матки: курс на органосохранение. Информационный бюллетень. М.: редакция журнала *Status Praesens*, 2014. 24 с. [Radzinsky V.E., Totchiev G.F. Uterine myoma: course on organ preservation. Newsletter. M.: editorial staff of *Status Praesens* magazine, 2014. 24 p.] (In Russ).
5. Marsh E.E., Ekpo G.E., Cardozo E.R. et al. Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18-30 years old): a pilot study. *Fertil. Ster.* 2013; 99(7): 1951-1957.
6. Baird D.D., Harmon Q.E., Upson K. et al. A prospective, ultrasound-based study to evaluate risk factors for uterine fibroid incidence and growth: methods and results of Recruitment. *J. Womens Health*. 2015;24(11):907-915.
7. Metwally M., Cheong Y.C., Horne A.W. Surgical treatment of fibroid for subfertility. *Cochrane database Syst. rev.* 2012;CD003857.
8. Лебедев В.А., Давыдов А.И., Пашков В.М. Спорные и нерешенные вопросы лечения и профилактики миомы матки у больных репродуктивного периода. *Трудный пациент*. 2013;11(8-9):14-19. [Lebedev V.A., Davydov A.I., Pashkov V.M. Disputable and unresolved issues of treatment and prophylaxis of uterine myoma in patients of reproductive period. *Difficult patient [Trudniy patsient]*. 2013;11(8-9):14-19.] (In Russ).
9. Политова А.К. Оптимизация хирургического лечения больной миомой матки: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2014. 52 с. [Politova A.K. Optimization of surgical treatment of uterine myoma patients: extended abstract of Doc. of Sci. (Med) Dissertation M., 2014. 52 p.] (In Russ).
10. Laughlin S.K. Individualizing the approach to a heterogeneous condition. *Obstet. Gynecol. Author manuscript; available in PMC*. 2011 Feb;117(2 Pt 1):396-403.
11. Беженарь В.Е., Павлова Н.Г., Прохорова В.С. Возможности применения Гинестрила при неадьювантной терапии больных репродуктивного возраста. *Здоровье женщины*. 2008;4:18-21. [Bezenhar V.E., Pavlova N.G., Prokhorova V.S. Possibilities of using Gynestril in neoadjuvant therapy of patients of reproductive age. *Women's health [Zdorov'e zhenshchiny]*. 2008;4:18-21.] (In Russ).
12. Pratts E.A., Parker W.H., Olive D.L. Fibroid and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil. Steril.* 2009; 91(4):1215-1223.
13. Exavery A., Mrema S., Shamte A. Levels and correlates of non-adherence to WHO recommended inter-birth intervals in Rufiji, Tanzania. *BMC pregn. Child.* 2012;12:152.
14. Самойлова Т.Е. Перспективы применения мифепристона в лечении миомы матки. Информационный бюллетень. М., 2015. [Samoilova T.E. Prospects of using mifepristone in treatment of uterine myoma. Newsletter. M., 2015.] (In Russ).
15. Караваев Ю.Е. Репродуктивная функция женщин после операции миомэктомии, выполненной разными доступами: автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2015. [Karavaev Yu.E. Reproductive function of women after myomectomy, performed by different accesses: extended abstract of Cand. of Sci. (Med) Dissertation M., 2015.] (In Russ).
16. Hee-Sun Kim et al. Uterine rupture in pregnancies following myomectomy: A multicenter case series. *Obstet Gynecol Sci*. 2016 Nov;59(6):454-462.

# Магний и женская репродуктивная система

Е.Г. НАЗАРЕНКО

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

*Информация об авторе:*

**Назаренко Елена Григорьевна** – к.м.н., врач научно-поликлинического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 438-69-34; e-mail: elennazar@yandex.ru

## РЕЗЮМЕ

В статье освещена роль магния в организме женщины, причины и симптомы его дефицита. Отражена роль эстрогенов, а также комбинированных оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии в развитии магний-дефицитных состояний, а также их связь с витамином В6. Приведены данные многоцентровых исследований по лечению магний-дефицитных состояний с позиций доказательной медицины, результаты которых свидетельствуют о необходимости поддержания адекватного уровня магния и пиридоксина в терапии эстрогензависимых заболеваний.

**Ключевые слова:** дефицит магния, гормональная контрацепция, гормонально-зависимые состояния, предменструальный синдром, климактерический синдром

**Для цитирования:** Назаренко Е.Г. Магний и женская репродуктивная система. *Медицинский совет*. 2019; 7: 119-125. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-119-125>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Magnesium and female reproductive system

Elena G. NAZARENKO

Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina St., 4

*Author credentials:*

**Nazarenko Elena Grigorievna** – Cand. of Sci. (Med.), a physician of Research Polyclinic Department, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(495) 438-69-34; e-mail: elennazar@yandex.ru

## ABSTRACT

The article emphasizes the role of magnesium in a woman's body, the causes and symptoms of its deficiency. It also describes the role of estrogens, combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in the development of magnesium-deficient states, and the relationship between these states and vitamin B<sub>6</sub>. The paper overviews multicenter studies on the treatment of magnesium-deficient conditions from the standpoint of evidence-based medicine, which show the need to maintain an adequate level of magnesium and pyridoxine in the treatment of estrogen-dependent diseases.

**Keywords:** magnesium deficiency, hormonal contraception, hormone-dependent states, premenstrual syndrome, menopausal syndrome

**For citing:** Nazarenko E.G. Magnesium and female reproductive system. *Meditinsky Sovet*. 2019; 7: 119-125. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-119-125>.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.

**К**ак известно, пища человека включает большое количество компонентов. К ним относятся макронутриенты: белки, углеводы и жиры – и микронутриенты: витамины, электролиты и микроэлементы. Микроэлементы – это элементы, присутствующие в организме в малых количествах (менее 100 мг в день). Минералы, или, как их называют, макроэлементы, – это вещества, потребность в которых превышает 100 мг в день. Большинство минералов обнаруживается в жидкостях тела в виде электролитов.

Магний является макроэлементом, и содержание его в организме составляет 0,027% (21–28 г у взрослого человека). В организме магний не синтезируется. Более половины его (53%) концентрируется в дентине и эмали зубов, костях, а также в тканях с наиболее высокой метаболической активностью (мозг, сердце, мышцы, почки, печень). Около 1% магния находится во внеклеточной среде и 0,3% – в плазме крови. Физиологический активным считается только свободный магний [1].

Питание современного человека характеризуется нарушением минерального состава рациона с преобладанием потребления NaCl при дефиците солей калия, магния, кальция, йода и цинка. Ионы магния играют важнейшую роль в процессах регуляции всех органов и систем. В частности, магний и кальций относятся к ионам, отвечающим за стабилизацию генома человека [2].

Нормальное их содержание в организме препятствует возникновению многих негативных иммунологических программ, в т.ч. связанных с онкологией (лимфома, рак почек, мочевого пузыря, толстого кишечника, шейки матки и т. д.). Магний играет центральную роль в регуляции нервной активности, нейромышечной передачи, сердечной деятельности, нормализации сосудистого тонуса, свертывании крови и метаболизма костной ткани. Доказано его участие в энергетическом, пластическом и электролитном обмене, он катализирует и активирует более 300 ферментов, активирует реакции, проходящие с участием АТФ, регулирует синтез аминокислот, а значит, клеточный рост и их деление, отвечает за строение и проницаемость мембран, взаимодействие гормонов с рецепторами [3].

Ежедневная потребность в магнии для здоровых женщин составляет 300–350 мг (рис. 1), а при его дефиците – 500–600 мг [4]. По международной классификации болезней (МКБ-10) диагноз «Недостаточность магния» кодируется как E61.2.

Колебания уровня магния в плазме крови не всегда отражают уровень насыщенности данным элементом, т.к. уровень магния в сыворотке крови может сохраняться в нормальных пределах даже при снижении общего количества магния в организме на 80% [5].

Основные симптомы дефицита магния можно условно разделить на пять основных групп. Так называемые центральные симптомы, такие как повышенная раздражительность, эмоциональная лабильность, головная боль, бессонница, головокружение, депрессия, снижение либидо, особенно значимы. Периферические симптомы проявляются в виде парестезий, судорог, болей в спине. При органоспецифической симптоматике наблюдаются

● **Рисунок 1.** Фактические уровни потребления магния  
● **Figure 1.** Actual magnesium intake levels

**Америка** – 202 мг/дл (J Nutr. 2003;133:2879-2882; NHANES. 199–2000)

**Канада** – 320 мг/дл (1997)

**Европа** – 150 мг/дл (1993)

**Финляндия** – 280 мг/дл (2205)

**Мексика** – 260 мг/дл (2004)

**Россия** – 150 мг/дл

Фастфуд, спец. диеты, магний-выводящие продукты (ортосфорная кислота, алкоголь, кофеин, Al- содержащие ПД, соль, глутамат и т. д.)

Ночная жизнь, громкий звук, мигающий свет, инверсия «сон – бодрствование» и т. д.

● **Рисунок 2.** Последствия дефицита магния  
● **Figure 2.** Magnesium deficiency effects

#### ДЕФИЦИТ MG ПРИВОДИТ К:

- развитию задержки полового развития;
- формированию в подростковом возрасте предрасположенности к алкоголю, наркотикам и табакокурению;
- нарушению развития соединительной ткани и возникновению недифференцированной ее диплазии (пролапс митрального клапана, нарушение роста и созревания плода, разрывы промежности в родах, опущение стенок влагалища, стрии и растяжки в области бедер, живота, молочных желез);
- нарушению менструального цикла;
- возникновению патологии вульвы и замедленному заживлению шейки матки после лечения патологических процессов;
- невынашиванию беременности

тахиардия, изменение АД, боль в животе, понос, расстройства мочеиспускания. Для трофических симптомов характерно выпадение волос, ломкость ногтей, дисплазия соединительной ткани, остеопороз. К наиболее тяжелым относятся острые кризовые симптомы, проявляющиеся в виде эклампсии, мышечных контрактур, синкопальных состояний [6].

Известно, что хронический дефицит магния может привести к магний-дефицитным заболеваниям (рис. 2).

Дефицит магния, детерминированный генетически, может также служить одной из причин аллергических реакций, повышает чувствительность организма к бактериальной и вирусной инфекции, приводит к более выраженному бактериальному токсическому шоку [7]. Кроме

**Таблица 1.** Распределение пациенток по возрастным группам согласно гормонозависимым состояниям (%)  
**Table 1.** The age distribution of patients according to hormone-dependent conditions (%)

Состояние/диагноз	Возраст, лет					Всего
	18–20	21–30	31–40	41–50	51–60	
Прием гормональной контрацепции	92 (4,8%)	946 (49,7%)	721 (37,9%)	141 (7,4%)	4 (0,2%)	1 904 (100%)
Предменструальный синдром	166 (8,7%)	961 (50,5%)	604 (31,7%)	166 (8,7%)	7 (0,4%)	1 904 (100%)
Климатический синдром, без приема ГЗТ	0 (0,0%)	0 (0,0%)	56 (2,9%)	735 (38,6%)	1 113 (58,5%)	1 904 (100%)
Прием ГЗТ	0 (0,0%)	0 (0,0%)	95 (5,0%)	857 (45,0%)	952 (50,0%)	1 904 (100%)
Остеопороз	0 (0,0%)	0 (0,0%)	61 (3,2%)	394 (20,7%)	1 449 (76,1%)	1 904 (100%)
Другие гормонозависимые состояния	39 (2,6%)	496 (26,1%)	780 (41,0%)	509 (26,7%)	80 (4,2%)	1 904 (100%)
Всего	297 (2,6%)	2 403 (21,0%)	2 317 (20,3%)	2 802 (24,5%)	3 605 (31,6%)	11 424 (100%)

того, Mg регулирует фагоцитоз, улучшает созревание Т-лимфоцитов, синтез иммуноглобулина, предотвращает сенсибилизацию, снижает риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза [8].

Прием аминогликозидов (гентамицина, неомицина, спиромицина, циклоспорина А и т. д.) приводит к очень быстрой потере Mg с мочой и снижает уровень Mg в ресниччатых клетках эпителия улитки уха, приводит к возникновению шума в ушах, головокружениям, изменениям в липидном спектре крови, избытку секреции инсулина, склерозированию артерий, потере слуха. Препараты тетрациклического ряда и фторхинолоны могут вызвать снижение всасывания в кишечнике Mg, поступающего с пищей, за счет образования труднорастворимых соединений [9].

Доказано влияние магния на остеогенез, что выражается в изменении активности остеобластов, остеоцитов, остеокластов, снижает восприимчивость костной ткани

к ПТГ1, снижает абсорбцию Ca++ вследствие образования неактивных метаболитов витамина D2. Таким образом, дефицит Mg способствует старению кости [10].

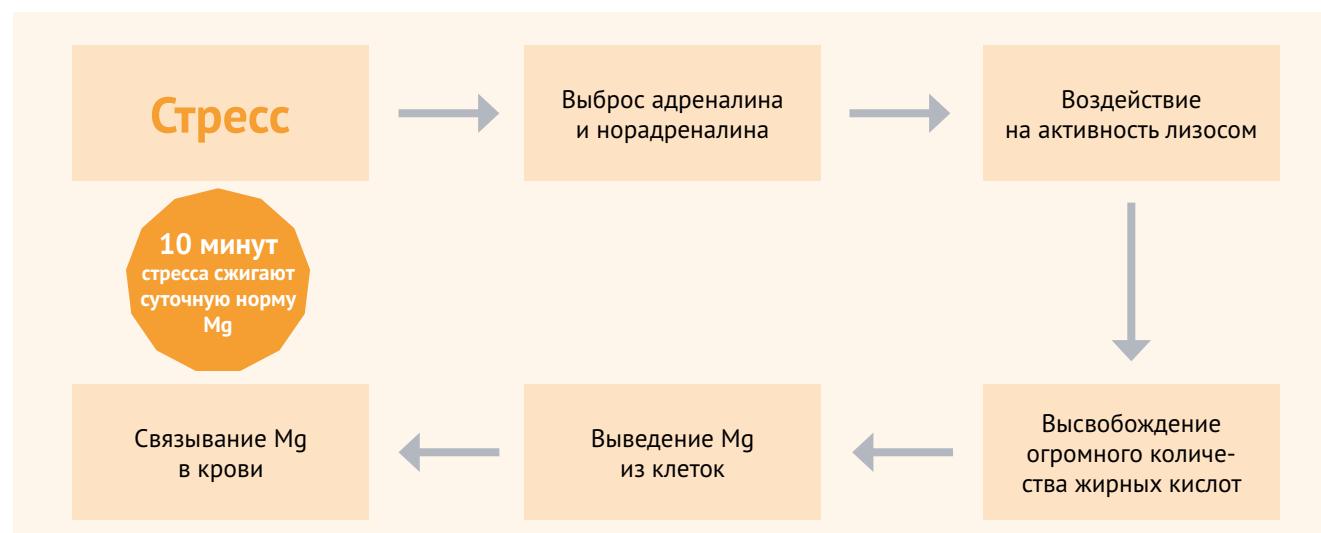
Гипомагниемия может приводить к различной неврологической симптоматике (рис. 3).

Значение уровня серотонина в активности противо-болевых систем давно доказано. Хронические болевые синдромы и ПМС часто сочетаются. Боль отмечают более 60% женщин с ПМС. Подобная «родственность» отмечается общими звенями патогенеза. При том и другом состоянии отмечается недостаточность серотонинергических систем мозга [11, 12].

При возникновении болевого синдрома повышен уровень простагландинов, секреция антидиуретического гормона. Нарушение секреции простагландинов в лютеиновую фазу приводит к дисменорее и ПМС. Изменение гемодинамики малого таза в виде гипертензии и спазма сосудов или длительной вазодилатации и венозного застоя, вызванного

**Рисунок 3.** Неврологические симптомы при гипомагниемии

**Figure 3.** Neurological symptoms of hypomagnesemia



**Таблица 2.** Акушерско-гинекологический анамнез и статус в 1-й группе**Table 2.** Obstetric and gynecological history and status in Group I

Наиболее распространенные заболевания/состояния	Общая популяция (n = 1 904)		Дефицит магния (n = 908)	
	N	%	N	%
Заболевания шейки матки и наружных половых органов	353	18,5%	167	18,4%
Инфекции половых органов	169	8,9%	92	10,1%
Воспалительные заболевания половых органов	200	10,5%	100	11,0%
Дисменорея	228	12,0%	134	14,8%
Предменструальный синдром	134	7,0%	72	7,9%
Нерегулярные менструации	137	7,2%	68	7,5%
Угроза прерывания беременности	348	18,3%	131	14,4%
Диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии	103	5,4%	50	5,5%

недостатком магния и повышением концентрации простагландинов F2a, способствует гипоксии клеток, накоплению аллогенных веществ, раздражению нервных окончаний и возникновению боли внизу живота перед и во время менструации. Магний приводит к снижению выработки PgF2a клетками эндометрия, вызывает релаксацию матки и уменьшает выраженность болевого синдрома [13, 14].

Результатами различных зарубежных и российских исследований доказана роль магния в лечении различных магний-дефицитных состояний (рис. 4).

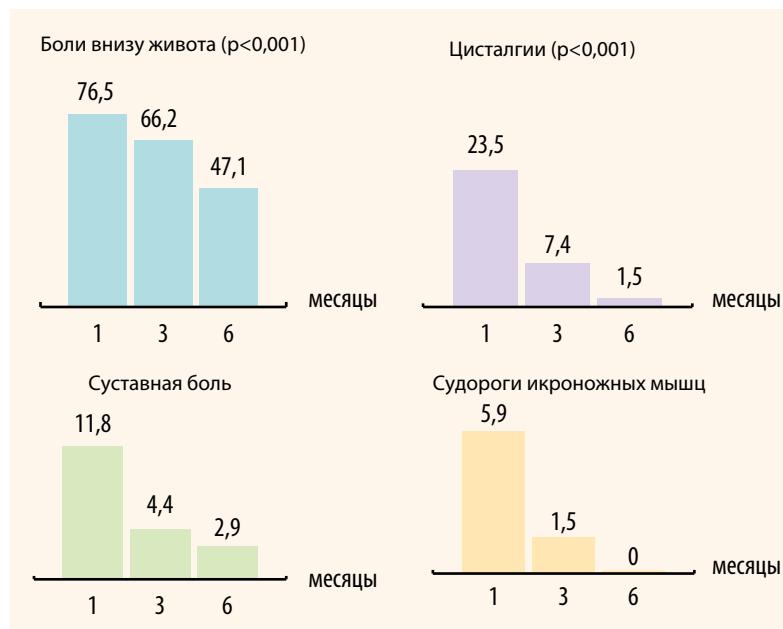
KOK, МГТ, эстрогены, фитоэстрогены фиксируют Mg++ в костях, волосяных луковицах, ногтях, сухожилиях, связках. Возникает относительный дефицит Mg++ в крови и в тканях. Гипомагниемия вследствие перераспределения магния приводит к дефициту витамина B6 [15–17].

По результатам исследования MAGIN1 дефицит магния установлен у 67% женщин. Эта ситуация усугубляется начальным дефицитом магния, поскольку реальное его поступление в организм с пищей в 2 раза ниже суточной потребности [18, 19].

**Таблица 3.** Тяжесть симптомов дефицита магния в 1-й группе (по десятибалльной шкале)**Table 3.** The severity of magnesium deficiency symptoms in Group I (on a ten-point scale)

Симптомы	Общая популяция (n = 1 904)			Дефицит магния (n = 908)		
	N	%	M ± δ	N	%	M ± δ
Раздражительность	1 569	82,40%	4,4 ± 2,6	820	90,3%	5,1 ± 2,5
Выпадение волос, повышенная ломкость ногтей	1 375	72,20%	3,2 ± 2,4	699	77,0%	3,7 ± 2,6
Слабость	1 364	71,60%	3,1 ± 2,3	749	82,5%	3,7 ± 2,3
Быстрая утомляемость	1 350	70,90%	4,0 ± 2,7	741	81,6%	4,7 ± 2,6
Состояние хронического стресса	1 190	62,50%	3,7 ± 3,0	649	71,5%	4,6 ± 2,9
Нарушения сна	1 159	60,90%	2,6 ± 2,5	661	72,8%	3,2 ± 2,5
Головная боль	1 123	59,00%	3,1 ± 2,8	617	68,0%	3,7 ± 2,9
Мышечная слабость	1 008	52,90%	2,4 ± 2,4	564	62,1%	3,0 ± 2,5
Боль в спине	981	51,50%	2,2 ± 2,5	504	55,5%	2,6 ± 2,6
Головокружение	978	51,40%	1,7 ± 2,1	524	57,7%	2,2 ± 2,3
Спазмы в нижних конечностях	961	50,50%	2,0 ± 2,4	549	60,5%	2,7 ± 2,5
Онемение конечностей	910	47,80%	1,8 ± 2,2	516	56,8%	2,4 ± 2,6
Боль в животе, колики	882	46,30%	1,7 ± 2,2	468	51,5%	2,1 ± 2,2
Чрезмерное потоотделение	823	43,20%	1,5 ± 2,3	438	48,2%	2,0 ± 2,5
Тахикардия	798	41,90%	1,3 ± 2,0	425	46,8%	1,7 ± 2,2
Парестезия	757	39,80%	0,9 ± 1,7	409	45,0%	1,3 ± 1,9
Шум в ушах	718	37,70%	0,7 ± 1,4	368	40,5%	0,9 ± 1,6
Ощущение комка в горле	683	35,90%	0,7 ± 1,6	346	38,1%	0,9 ± 1,8
Тремор	659	34,60%	0,4 ± 1,2	332	36,6%	0,6 ± 1,3
Чувство удушения	632	33,20%	0,3 ± 1,2	303	33,4%	0,5 ± 1,3
Приливы	622	32,70%	0,3 ± 1,1	306	33,7%	0,5 ± 1,4

● Рисунок 4. Динамика развития болевых симптомов при использовании Mg  
 ● Figure 4. Dynamics of pain symptoms when using Mg



Для более углубленного изучения влияния магния на состояние женщин репродуктивного возраста в 2016 г. в 20 городах России было проведено исследование, получившее название MAGYN2. В нем принимало участие 238 акушеров-гинекологов амбулаторно-поликлинического звена. В общей сложности в исследование были включены 11 424 женщины по 1 904 пациентки в каждой из 6 подгрупп: женщины, получающие гормональную контрацепцию; пациентки с предменструальным синдромом; пациентки с климактерическим синдромом (включая хирургическую менопаузу), не получающие менопаузальную гормональную терапию (МГТ); пациентки, получающие МГТ (включая хирургическую менопаузу); женщины с остеопорозом; женщины в репродуктивном периоде с другими гормонально зависимыми состояниями (табл. 1).

При этом критериями включения являлись: возраст от 18 до 60 лет; соответствие диагноза по МКБ-10. Критериями исключения были беременность и лактация; анемия; тяжелые соматические заболевания в стадии обострения; текущий прием или прием за один месяц до включения в исследование препаратов магния, антигипертензивной, антиаритмической, антацидной или психотропной терапии, которые могли повлиять на интерпретацию результатов; почечная недостаточность; индивидуальная непереносимость компонентов препарата.

Основными видами используемых контрацептивов были: комбинация эстрогена с прогестагеном в монофазном режиме – 73,2%, в многофазном режиме – 12,3%, вагинальное кольцо или пластырь – 5,5%, средства, содержащие только прогестины (таблетки, внутриматочная система, имплантат), – 9,7%.

На I этапе изучалась распространенность ДМ по уровню магния в сыворотке крови и/или по опроснику MDQ. На II этапе проводилось лечение пациенток группы с ДМ препаратом, содержащим магния цитрат 618,43 мг (соответствует 100 мг Mg<sup>2+</sup>) и пиридоксина гидрохлорид 10 мг в течение 4 нед. Собирались сведения о нежелательных реакциях и соблюдении режима приема препарата. Эффективность лечения оценивалась на основании анализа динамики содержания магния в сыворотке крови, показателей опросника MDQ, симптомов ДМ, их тяжести – по 10-балльной шкале, качества жизни – по опроснику WHOQOL-BREF.

Большинство пациенток находилось в возрасте 21–40 лет (87,6%). Обследованные женщины не имели избыточной массы тела: по данным ИМТ, средний вес составил  $22,7 \pm 4,7$  кг/м<sup>2</sup>. Особеностей становления и характера менструаций не выявлено, они были регулярными у 93,1 и 92,5% ( $p>0,05$ ) из группы 1 (без дефицита магния) и с дефицитом магния соответственно. Опросник показал, что умеренный дефицит магния наблюдался

у 37% пациенток, принимавших гормональную контрацепцию, у 5% пациенток, принимавших гормональную контрацепцию, был выраженный дефицит магния.

Распространенность дефицита магния в исследуемых группах оценивали по уровню Mg  $\leq 0,8$  ммоль/л и/или MDQ  $\geq 30$  баллов. Анализ MDQ был проведен по 3 степеням: отсутствие ДМ, если оценка по MDQ < 30 баллов, умеренный ДМ при 30  $\leq$  MDQ  $\leq 50$ , тяжелый ДМ, если MDQ  $> 50$  баллов.

Первую группу составили пациентки, принимающие гормональную контрацепцию. Анализ общего медицинского анамнеза показал, что у пациенток с ДМ и без него наиболее часто встречались вирусные инфекции (15,4%), сосудистая дистония – 14,2%, близорукость – 14,1%, хронический гастрит и гастроудоденит – 13,9%, заболевания ЛОР-органов – 11,7% (табл. 2).

Наиболее распространенными симптомами ДМ в общей группе были: раздражительность (82,4%), выпадение волос и повышенная хрупкость ногтей (72,2%), слабость (71,6%), утомляемость (70,9%), хронический стресс (62,5%), нарушение сна (60,9%), головная боль (59,0%). Интенсивность этих симптомов в баллах была выше в группе пациенток с ДМ. Почти все изученные симптомы встречались чаще в подгруппе с ДМ (табл. 3).

Распространенность дефицита магния в исследуемых группах оценивали по уровню Mg  $\leq 0,8$  ммоль/л и (или) оценке по MDQ  $\geq 30$  баллов. Основными критериями оценки клинической эффективности препарата магния цитрата/пиридоксина гидрохлорида были динамическая оценка ДМ по результатам опроса (значительное снижение риска ДМ с  $43,4 \pm 11,9$  до  $24,0 \pm 14,9$  балла) и изменение уровня магния в крови (значительное увеличение от  $0,67 \pm 0,09$  до  $0,80 \pm 0,25$  ммоль/л) после 4 недель лечения.

Для изучения качества жизни использовался опросник WHOQOL-BREF (краткий опросник для оценки качества жизни ВОЗ). Респондентам было предложено ответить на 26 вопросов, посвященных общим и специфическим характеристикам физических и психических компонентов состояния здоровья и окружающей среды (табл. 4).

**Таблица 4.** Изменения качества жизни после 4 недель последующего наблюдения (опросник WHOQOL-BREF)  
**Table 4.** Changes in the quality of life after 4-week follow-up (WHOQOL-BREF questionnaire)

Сфера	На момент исходной оценки	После 4 недель лечения	P Парный t-критерий
Самостоятельная оценка качества жизни	3,04 ± 0,76	3,72 ± 0,56	<0,001
Удовлетворение состоянием здоровья	2,77 ± 0,79	3,66 ± 0,62	<0,001
Физическое здоровье	20,8 ± 4,21	26,1 ± 3,26	<0,001
Психологическое здоровье	17,6 ± 3,68	21,9 ± 2,69	<0,001
Социальное взаимодействие	9,03 ± 2,27	10,9 ± 1,81	<0,001
Окружающая среда	24,3 ± 4,82	27,8 ± 4,01	<0,001

Изменения в оценках после 4 недель лечения препаратом магния цитрата/пиридоксина гидрохлорида по сравнению с исходным уровнем были статистически значимыми ( $p<0,001$ ). Было достигнуто улучшение физического здоровья (на  $5,39 \pm 4,08$  балла), психологического (на  $4,30 \pm 3,48$  балла), социального (на  $1,83 \pm 2,09$  балла) компонентов, качества жизни и окружающей среды (на  $3,55 \pm 4,21$  балла), а также самооценки качества жизни (на  $0,68 \pm 0,74$  балла) и удовлетворенности состоянием здоровья (на  $0,89 \pm 0,79$  балла). Преждевременное прекращение приема магния цитрата/пиридоксина гидрохлорида не отмечалось.

Таким образом, на основе проведенного исследования был описан профиль амбулаторных пациенток с гормонозависимыми состояниями, были собраны и проанализированы данные о возрасте, ИМТ, сопутствующей медикаментозной терапии, медицинском анамнезе, симптомах, связанных с дефицитом магния. На основании

этого анализа было выявлено, что ДМ тесно связан с гормонозависимыми состояниями (заболеваниями), сопровождает их развитие, влияет на течение заболевания и соответствующие клинические проявления. Профиль пациенток характеризуется высокой распространенностью аналогичных симптомов ДМ и симптомов, связанных с гормонозависимыми состояниями (заболеваниями). Клиническая эффективность магния цитрата/пиридоксина гидрохлорида подтверждена по результатам повышения уровня магния в сыворотке крови ( $\geq 0,80$  ммоль/л в 4 группах и 0,79 ммоль/л в 2 группах на втором визите) и нормализации оценки по MDQ (<30 баллов во всех группах). Назначение магния цитрата/пиридоксина гидрохлорида эффективно снижало выраженность ДМ и симптомы, потенциально связанные с ДМ, такие как слабость, нарушения сна, шум в ушах, тахикардия и т. д., и положительно влияло на качество жизни. Был продемонстрирован высокий уровень безопасности и переносимости препарата магния цитрата/пиридоксина гидрохлорида в течение 4 недель лечения. Случаев НЯ/СНЯ зарегистрировано не было. Высокий уровень комплаентности в отношении лечения подтверждается тем фактом, что 91,4% пациенток соблюдали назначения врача. Большинство врачей (89,8%) принимали решение о продлении курса лечения магния цитрата/пиридоксина гидрохлорида. Субъективная оценка врачами эффективности магния цитрата/пиридоксина гидрохлорида очень хорошая – 40%, хорошая – 44%, умеренная – 12%. Переносимость препарата 49% врачей оценили как очень хорошую, 41% – как хорошую, 3% – умеренную. Нежелательных явлений зарегистрировано не было. Соблюдали назначения врача в отношении режима приема препарата 91,4% пациенток, преждевременного прекращения приема не отмечалось.

Как известно, магний – это нутриент, который в организме не синтезируется и содержится в небольшом количестве. Отмечается высокая распространенность ДМ у пациенток, принимающих ГК (47,7%). Особенностями клинического течения ДМ является более высокая частота симптомов по сравнению с женщинами с достаточным уровнем магния. Клиническая эффективность магния цитрата/пиридоксина гидрохлорида подтверждается повышением уровня магния в сыворотке крови, нормализацией оценки по данным опросника MDQ и повышением качества жизни пациенток. Использование препаратов магния является эффективным, не вызывает побочных реакций, способствует профилактике возникновения различных заболеваний.



Поступила/Received 06.09.2018

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и пиридоксин: основы знаний. М., 2009, 234 с. [Gromova O.A., Torshin I.Yu. Magnesium and pyridoxine: basic knowledge. M., 2009, 234 p.] (In Russ.).
- Torshin I.Yu., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. *Nova Science*. 2009;250 (ISBN-10:1-60741-704-9).
- Трисветова Е.Л. Магний в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия* в кардиологии. Минск, 2012;8(4):545-553. [Trisvetova E.L. Magnesium in clinical practice. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*. Minsk, 2012;8(4):545-553.] (In Russ.).
- Хашукова А.З., Хлынова С.А., Хашукова З.З., Карелина Л.А. Роль магния в жизни женщины. *Акушерство и гинекология*. 2014;12:37-41. [Khashukoeva A.Z., Khlyanova S.A., Khashukoeva Z.Z., Karelinina L.A. The role of magnesium in the life of a woman.
- Akushерство и Гинекология. 2014;12:37-41. (In Russ.).
- Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013;7(2):6-14. [Dadak K. Magnesium deficiency in obstetrics and gynecology. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya*. 2013;7(2):6-14.] (In Russ.).
- Stanislavskaya M., Szkuip-Jablonska M., Jurczak A. et al. The severity of depressive symptoms

- vs serum Mg and Zn levels in posmenopausal women. *Biol. Trace Elem. Res.* 2014;157(1):30-35.
7. Недогода С.В. Роль препаратов магния в ведении пациентов терапевтического профиля. *Лечебный врач.* 2009;6:16-19. [Nedogoda S.V. The role of magnesium preparations in the management of therapeutic patients. *Lechaschi Vrach.* 2009;6:16-19.] (In Russ.).
  8. A King D.E. Inflammation and elevation of C-reactive protein: does magnesium play a key role? *Magnes. Res.* 2009;22(2):57-59.
  9. Громова О.А., Лиманова О.А., Трошин И.Ю. Систематический анализ экспериментальных и клинических исследований как обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратаами магния и пиридоксина. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2013;7(3):29-44. [Gromova O.A., Limanova O.A., Troshin I.Yu. Systematic analysis of experimental and clinical studies as a justification for the need to combine the use of estrogen-containing drugs and magnesium and pyridoxine preparations. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya.* 2013;7(3):29-44.] (In Russ.).
  10. Прилепская В.Н., Мгерян А.Н., Межевитинова Е.А. Климатический синдром и магний. *Гинекология.* 2018;5:6-8. [Prilepskaya V.N., Mgeryan A.N., Mezhevitinova E.A. Menopausal syndrome and magnesium. *Ginekologiya.* 2018;5:6-8.] (In Russ.).
  11. Буданов П.В. Лечение предменструального синдрома: современные представления и перспективы. *Трудный пациент.* 2012;10(2-3):34-37. [Budanov P.V. Treatment of premenstrual syndrome: current views and prospects. *Trudny Patient.* 2012;10(2-3):34-37.] (In Russ.).
  12. Серов В.Н., Баранов И.И., Блиннов Д.В. и др. Результаты исследования дефицита магния у пациенток с гормональнозависимыми заболеваниями. *Акушерство и гинекология.* 2015;6:91-97. [Serov V.N., Baranov I.I., Blinov D.V. et al. Results of a study of magnesium deficiency in patients with hormone-dependent diseases. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2015;6:91-97.] (In Russ.).
  13. Макацария А.Д., Дадак К., Бицадзе В.О. и др. Клинические особенности у пациенток с гормональнозависимыми состояниями и дефицитом магния. *Акушерство и гинекология.* 2017;5:124-131. [Makatsariya A.D., Dadak K., Bitsadze V.O. et al. Clinical features in patients with hormone-dependent conditions and magnesium deficiency. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2017;5:124-131.] (In Russ.).
  14. Блиннов Д.В., Зимовина У.В., Сандакова Е.А. и др. Дефицит магния у пациенток с гормонально-зависимыми заболеваниями: фармакоэпидемиологический профиль и оценка качества жизни. *Совр. фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2015;2:16-24. [Blinov D.V., Zimovina V.V., Sandakova E.A., et al. Magnesium deficiency in patients with hormone-dependent diseases: pharmacoepidemiological profile and assessment of quality of life. *Sovr. Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya.* 2015;2:16-24.] (In Russ.).
  15. Dante G., Vaiarelli A., Faccinetti F. Vitamin and mineral needs during the oral contraceptive therapy: a systematic review. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecology.* 2014;3(1):1-10.
  16. Макацария А.Д., Дикке Г.Б. Влияние дефицита магния на качество жизни женщин, использующих гормональную контрацепцию. *Медицинский совет.* 2018;7:20-28. [Makatsariya A.D., Dikke G.B. The effect of magnesium deficiency on the quality of life of women using hormonal contraception. *Meditinsky Sovet.* 2018;7:20-28.] (In Russ.).
  17. Palmery M., Saracento A., Vaiarelli A. et al. Oral contraceptives and changes in nutritional requirements. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013;17(13):1804-13.
  18. Mohammad-Alizadeh-Charandabi S. et al. The effect of multivitamin supplements on continuation rate and side effects of combined oral contraceptives. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2015;20(5):361-371.
  19. Полушкина Е.С., Шмаков Р.Г. Применение магния в акушерстве. *Лечебный врач.* 2010;11:12-15. [Polushkina E.S., Shmakov R.G. The use of magnesium in obstetrics. *Lechaschi Vrach.* 2010;11:12-15.] (In Russ.).

# Менопауза – новый старт в женской судьбе

О.В. ЯКУШЕВСКАЯ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

## Информация об авторе:

**Якушевская Оксана Владимировна** – к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации:  
тел.: +7 (495) 531-44-44; e-mail: [ykushox83@mail.ru](mailto:ykushox83@mail.ru)

## РЕЗЮМЕ

У многих женщин слово менопауза ассоциируется в первую очередь с неизбежной старостью. С одной стороны, эстетическая составляющая деликатного возраста вносит свой вклад в степень неудовлетворенности этим состоянием, с другой – нарастающий пул проблем соматического здоровья не лучшим образом изменяет качество существования. Жизненный путь женщины индивидуален и состоит из череды начинаний и завершений, потерь и приобретений. Личность, развивающаяся гармонично и последовательно, к 50 годам достигает своей творческой кульминации. Это возраст, когда человек способен более глубоко погрузиться в свой внутренний мир, а восприятие того, что происходит во внешнем мире, ослабевает. Ментальная зрелость, накопленный опыт, устоявшиеся социальные связи позволяют уверенно балансировать в повседневной действительности. Однако физиологические изменения, связанные с климаксом и угасанием репродуктивной функции, так или иначе сказываются на личной истории каждой представительницы прекрасного пола. После 50 лет начинается не простой, но одновременно очень значимый период, когда предстоит покорить новые вершины и преодолеть новые расстояния. Только продуманный и успешный старт менопаузы может обеспечить чувство удовлетворенности и безоблачный горизонт в физическом самочувствии.

**Ключевые слова:** менопауза, климакс, менопаузальная гормональная терапия (МГТ), дроспиренон, Анжелик®, Анжелик® Микро, менопаузальный переход (МП), вазомоторные симптомы (ВМС)

**Для цитирования:** Якушевская О.В. Менопауза – новый старт в женской судьбе. *Медицинский совет*. 2019; 7: 126-132. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-126-132>.

**Конфликт интересов:** статья подготовлена при участии компании БАЙЕР.

# The menopause – a new chapter giving women a lust for life

Oksana V. YAKUSHEVSKAYA

Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina St., 4

## Author credentials:

**Yakushevskaya Oksana Vladimirovna**, Cand. of Sci. (Med.), a researcher of Gynaecological Endocrinology Department, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of Russian Federation: Tel: +7 (495) 531-44-44; e-mail: [ykushox83@mail.ru](mailto:ykushox83@mail.ru)

## ABSTRACT

Many women equate the word menopause primarily with decline of life. On the one hand, the aesthetic component of the delicate age makes negative contributions to the dissatisfaction with this state; on the other hand, the growing pool of somatic health problems does not improve the quality of life in the best way. The woman's path of life is unique and consists of chapters of beginnings and endings, losses and gains. A person, who develops harmoniously and consistently, reaches their creative climax by the age of 50. This is the age, when a person is able to plunge into their inner world more deeply, and the perception of what is happening in the outer world weakens. Mental maturity, accumulated experience, well established social connections allow a person to feel confidently in everyday reality. However, the physiological changes associated with menopause and the reproductive function failure affect the personal history of each of the fair sex in one way or another. Not a simple, but at the same time a very significant period begins after 50 years, when it is necessary to conquer new peaks and overcome new distances. Only a thoughtful and successful start of menopause can provide a sense of satisfaction and a cloudless horizon in physical well-being.

**Keywords:** menopause, climax, menopause hormone therapy (MGT), drospirenone, Angelique®, Angelique® Micro, menopausal transition (MP), vasomotor symptoms (VMS)

**For citing:** Yakushevskaya O.V. The menopause – a new chapter giving women a lust for life. *Meditinsky Sovet*. 2019; 7: 126-132. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-126-132>.

**Conflict of interest:** the article was prepared with the participation of Bayer.

**Н**а фоне увеличения показателей средней продолжительности жизни происходит рост численности пожилых людей с преобладанием женщин. Ведущей причиной смертности женщин во всем мире являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Климактерий – период, когда гормональные перестройки становятся благоприятным фоном для развития метаболических нарушений и ССЗ [1].

Менопауза – это физиологическое событие в жизни женщины, определяемое как прекращение менструального периода вследствие угасания функции яичников. Сценарий наступления менопаузы предусматривает несколько вариантов. Палитра клинических проявлений дефицита эстрогенов весьма разнообразна. Понимание особенностей течения климактерического периода позволяет персонифицировано решать общесоматические проблемы пациенток.

Результаты проведенных к настоящему времени эпидемиологических и клинических исследований подтвердили, что процесс старения репродуктивной системы (РС), несмотря на влияние демографических факторов, образа жизни и индекса массы тела (ИМТ), проходит по четко очерченной и предсказуемой схеме. Особое внимание клиницистами уделяется менопаузальному переходу. Согласно системе критерии оценки старения РС (STRAW + 10 – Stages of Reproductive Aging Workshop), термин *менопаузальный переход (МП)* относится к промежутку времени, когда на фоне гормональных флюктуаций происходят нарушения менструального цикла (МЦ), начиная с изменения его продолжительности и заканчивая последней менструацией. МП и перименопауза являются взаимозаменяемыми терминами. Именно в период МП появляются первые симптомы дефицита эстрогенов и отмечается рост ССЗ и метаболических заболеваний. Таким образом, критерии STRAW + 10 основаны на оценке МЦ. Соответственно, клинические ситуации, связанные с нарушением МЦ (синдром поликистозных яичников, преждевременная недостаточность яичников, гистерэктомия и аблация эндометрия, химиотерапия в анамнезе), не предусматривают использования данных критериев. Измерения половых гормонов не требуется для точного определения репродуктивной стадии и в целом имеет ограниченную клиническую ценность [2].

К инициальным проявлениям МП, прежде всего, относят вазомоторные симптомы (ВМС), которые максимально регистрируются в период двухлетнего окна непосредственно до и после последней менструации. У некоторых женщин могут начинаться задолго (за 10 лет) до менопаузы и продолжаться в течение длительного периода. В популяционном перекрестном исследовании ( $n = 1548$ ) было показано, что самая высокая распространенность ВМС (39,2%) приходится на возраст 65–69 лет. На фоне дефицита эстрогенов могут также отмечаться ночные потливость, перепады настроения, сухость во влагалище, секреции (снижение либido) и когнитивные нарушения, астения, нарушения сна [3].

В постменопаузе функция яичников утрачена, сохраняются симптомы дефицита эстрогенов и прогрессируют

ассоциированные с ним нарушения. В данный период относительное преобладание андрогенов, которое несомненно больше уровня эстрогенов, способствует возникновению таких метаболических нарушений, как дислипопroteinемия, инсулинорезистентность и висцеральное ожирение. В связи с резким снижением прогестерона, природного антагониста альдостерона происходит реактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с такими последствиями, как задержка жидкости, подъемы артериального давления (АД), воздействие альдостерона на адипоциты жировой ткани. Все вышеперечисленное в целом способствует формированию кардиометаболических рисков [4].

Широкая распространность проблем климактерического периода женщин мотивировали медицинскую общественность к их детальному изучению. В таблице перечислены основные международные сообщества, занимающиеся проблемами менопаузы и участвующие в разработке клинических рекомендаций по ведению женщин в период климактерия.

● **Таблица.** Экспертные сообщества по защите здоровья женщин  
● **Table 1.** Expert Society for the protection of women's health

Международное сообщество	Аббревиатура
International Menopause Society	IMS
North American Menopause Society	NAMS
European menopause and andropause society	EMAS
Endocrine society	ES
National Institute on Aging	NIH
Institute of Gerontology	IOG
American Society for Reproductive Medicine	ASRM
National institute for health and care excellence	NICE
European society of human reproduction and embryology	ESHRE

Все из перечисленных сообществ сходятся в едином мнении – главное условие, обеспечивающее эффективность лечения менопаузальных расстройств, – своевременность начала гормональной терапии. Пик ССЗ приходится на постменопаузу. В фазе МП гормональная перестройка является благодатным фоном для формирования кардиоваскулярных и метаболических нарушений. Длительный дефицит эстрогенов отражается на уровне экспрессии и функционировании эстрогеновых рецепторов (ER). Со временем уменьшается их количество (функциональная плотность) и активность в нерепродуктивных органах-мишениях. Концепция «эу-эстрогенемии» основана на том, что поддержание оптимальных уровней эстрогенов обеспечивает сохранение функциональной плотности и сенситивности ER. Поэтому своевременное начало МГТ позволяет получить максимальный протективный эффект в отношении общего метаболизма, костной ткани, сосудистой стенки, ЦНС [5].

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ЖЕНЩИН

Исторически сложилось, что ССЗ считались в большей степени «мужскими». Однако после 80 лет было установлено, что летальность от ССЗ превалирует среди женской половины населения (51 vs 42%). По некоторым данным, женщины умирают в 6 раз чаще от ССЗ, чем от рака молочной железы. Большинство ССЗ и их осложнений регистрируется в среднем на 10 лет позже, чем у мужчин. Отсроченная манифестация ССЗ у женщин находит поддержку в гипотезе протективного влияния эстрогенов [6].

Фремингемское исследование сердца, длившееся почти 65 лет (по настоящее время), является одним из самых продолжительных эпидемиологических исследований в истории медицины. Результаты исследования помогли установить главные факторы риска ССЗ. Риск развития таких ССЗ, как инфаркт миокарда, стенокардия, инсульт, хроническая сердечная недостаточность, начиная с возраста 50 лет, составляет 5,2% для мужчин и 8,2% для женщин при отсутствии главных факторов риска. Женщины с преждевременной или ранней менопаузой (до 42 лет) имеют удвоенный риск ишемического инсульта в отличие от женщин с более поздней менопаузой ( $OR = 2,03$ , 95% ДИ: 1,16–3,56) [7].

В исследовании с участием 2873 женщин, которые находились под наблюдением в течение 24 лет, было показано, что смертность от ССЗ в постменопаузе в 2 раза выше, чем в пременопаузальном периоде [8].

В исследовании здоровья медицинских сестер Nurses' Health Study ( $n = 121700$ ) пациентки, не получающие МГТ, после хирургической менопаузы имели высокий риск ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению с женщинами контрольной группы аналогичного возраста [9].

В 2016 году был опубликован метаанализ 32 исследований ( $n = 310329$ ), который подтвердил четкую взаимосвязь ранней или преждевременной менопаузы с ИБС и высокой смертностью на ее фоне ( $OR\ 95\% \text{ДИ } 1,50\ (1,28–1,76)$ ) [10].

## МЕНОПАУЗА, ВАЗОМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Изначально взаимосвязь ВМС с поздними/необратимыми менопаузальными расстройствами (ССЗ, остеопроз, нарушение когнитивной функции) не была установлена. ВМС воспринимались как неприятные ощущения в период климактерия. В настоящее время появились подтверждения, позволяющие рассмотреть ВМС в качестве предвестников целого ряда нежелательных сердечно-сосудистых событий [4].

ВМС – симптомы, которые наиболее часто испытывают женщины в период МП. В одном из самых крупных исследований, посвященных проблемам климактерия, SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) – 60–80% участниц испытывали ВМС. Причем большая часть женщин отметили появление ВМС задолго до изменений менструального цикла. У части женщин ВМС продолжались в течение нескольких лет в постменопаузальном периоде (в среднем 7,4 года). ВМС ассоциированы с рисками развития ССЗ,

остеопороза и когнитивных расстройств. В данном исследовании у женщин с приливами регистрировали эндотелиальную дисфункцию, более низкую ригидность сосудистой стенки, признаки кальцификации аорты и утолщение intima media сосудов. Считается, что к эндотелиальной дисфункции предрасполагает окислительный стресс, воспаление сосудистой стенки и дефект работы системы NO (оксид азота) как вазодилататора. Максимальный риск ВМС имеют женщины с преждевременной и индуцированной менопаузой. У таких пациенток симптомы дефицита эстрогенов характеризуются более тяжелым и прогрессивным течением. Особенно частые и тяжелые приливы сочетаются с увеличением уровня активатора тканевого плазминогена (tPA-ag) и VII фактора свертывания крови [11].

Silveira и соавт. сообщают о получении обратной корреляции между интенсивностью приливов и постреактивной гипертермией в группах женщин в постменопаузе сроком > 10 и < 10 лет. В обеих группах отмечалась взаимосвязь ВМС с эндотелиальной дисфункцией и более высоким систолическим/диастолическим артериальным давлением (АД). Однако приливы не зависели от значений АД. В свою очередь, дисфункция эндотелия предрасполагает к атеросклерозу, высокому риску инфаркта миокарда и инсульта. Последние являются основной причиной смерти в постменопаузе [12].

У женщин, испытывающих приливы, чаще регистрируются высокие значения систолического и диастолического АД, ИМТ, уровня общего холестерина и триглицеридов по сравнению с женщинами аналогичного возраста контрольной группы [13].

В исследовании Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study (WISE,  $n = 104$ ) женщины, у которых ВМС начались ранее 42 лет, имели низкую ригидность сосудистой стенки по сравнению с теми, у кого указанные симптомы отмечались в более поздний период или отсутствовали вообще ( $p = 0,038$ ) [14].

Приливы жара ухудшают качество жизни, нарушают сон, негативно сказываются на настроении и социальной адаптации. При отсутствии фармакологической коррекции менопаузальных расстройств, с одной стороны, пациентки вынуждены чаще обращаться за помощью к смежным специалистам с увеличением расходов на медицинское обслуживание, с другой – появляется вероятность потери рабочего места из-за снижения работоспособности [15].

## МЕНОПАУЗА, ВАЗОМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ И ОСТЕОПОРОЗ

Пик ВМС приходится примерно на то же время, что и ускоренная потеря МПК. Этот факт пробудил интерес к изучению взаимосвязи приливов с патологией костной ткани. При анализе медицинских протоколов 23000 американских женщин в возрасте 50–79 лет было показано, что ВМС умеренной/тяжелой степени часто сочетается с низкими значениями МПК (в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника) и с высоким риском низкотравматичных переломов в течение 8 лет наблюдения [16].

Во время МП состояние гипоэстрогении коррелирует с увеличением уровня провоспалительных остеотропных

цитокинов в сыворотке крови (TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-10 и IL-12). Последние стимулируют активность остеокластов и подавляют остеобласти, что приводит к интенсификации костного обмена и в конечном итоге к потере минеральной плотности костной ткани (МПК) [17].

### МЕНОПАУЗА, ВАЗОМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ И КОГНИТИВНАЯ ФУНКЦИЯ

В период МП и постменопаузе пациентки нередко предъявляют жалобы на ощущение «туманности» в голове и нарушение памяти. Деменция доминирует среди женщин (16%) по сравнению с мужчинами (11%) [18]. Нарушение памяти характеризуется синергичностью по отношению к ВМС, нарушением сна, аффективными расстройствами [19].

Взаимосвязь ВМС с когнитивными и аффективными нарушениями во многом связана с тем, что, кроме репродукции, одной из важнейших функций эстрогенов является участие в работе ЦНС. Энергообеспечение ЦНС осуществляется в два этапа – это аэробный гликолиз и окислительное фосфорилирование. Последний процесс является наиболее продуктивным этапом энергообеспечения ЦНС, в котором эстрогены принимают непосредственное участие – было продемонстрировано, что рецепторы к эстрогенам экспрессируются на мембранах митохондрий нейронов, активируя процесс окислительного фосфорилирования [20]. В головном мозге рецепторы к эстрогенам обнаруживаются во многих областях (нейроны и микроглия гипоталамуса, гипофиза, ядра шва, гиппокамп, миндалины и др.), таким образом, при дефиците эстрогенов «под ударом» оказываются функции эстроген-зависимых участков мозга: мышление, планирование, контроль эмоций, процессы кратко- и долговременной памяти, регуляция температурного/водного баланса, цикл «сон – бодрствование» и т.д. [21]

### МЕНОПАУЗА, ВАЗОМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

В исследовании Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) не было установлено взаимосвязи ожирения с возрастом наступления менопаузы. Однако ожирение является фактором риска хирургической менопаузы [20]. Известно, что в жировой ткани андрогены подвергаются процессам ароматизации до эстрогенов. В связи с чем ранее считалось, что ожирение способствует профилактике ВМС. Благодаря обширным обсервационным исследованиям было выявлено, что ожирение (особенно абдоминальная форма) является фактором риска ВМС в период перименопаузы, но не позже. Механизм данной взаимосвязи не совсем понятен. Считается, что избыток жировой ткани способствует нарушению процессов терморегуляции [21]. В исследовании Women's Health Initiative (WHI) было показано, что значения ИМТ положительно коррелируют с урогенитальными симптомами [22].

В ряде исследований изучалась закономерность гормональных изменений во время МП у женщин с ожирением и без. SWAN и Penn Ovarian Aging Study (POAS) продемонстрировали более низкие значения E2 и ФСГ именно

у тучных пациенток. Причем у женщин с ожирением наименьшие средние уровни E2 отмечались в пременопаузе и относительно высокие в постменопаузе по сравнению с пациентками нормальной весовой категории. В POAS более низкие значения антимюллерового гормона (АМГ) регистрировались у женщин с ожирением по сравнению с женщинами позднего репродуктивного возраста без ожирения [23]. В исследовании SWAN было также подтверждено, что хронологическое старение способствует увеличению веса и окружности талии в период пятого и шестого десятилетия жизни. В то время как менопаузальный статус не был связан с этими изменениями в течение 3-летнего периода наблюдения [24].

МП сопровождается увеличением массы тела у большинства женщин. Частично это связано с уменьшением энергозатрат и мышечной массы тела. При анализе композиционного состава тела пик кривой увеличения жировой массы приходится на МП [25]. С возрастом, независимо от менопаузального статуса, происходит накопление подкожной жировой клетчатки, в то время как висцеральные жировые отложения превалируют в основном в период постменопаузы. Этому способствуют гормональные перестройки и низкая активность липопротеинлипазы и липолиза [26]. Таким образом, в постменопаузальный период за счет перераспределения жира преимущественно в абдоминальной области и пояснице происходит увеличение окружности живота. При оценке метаболических изменений данный показатель является более клинически значимым, чем ИМТ и другие сопутствующие факторы [27]. Абдоминальное распределение жировых отложений является фактором риска инсулинорезистентности и сахарного диабета II типа. К метаболическим расстройствам, ассоциированным с менопаузой, также относят дислипидемию (преобладание липопротеинов низкой плотности и холестерина, сдвиг соотношения общего холестерина к липопротеинам высокой плотности) [28].

В 2017 году Североамериканское общество по менопаузе опубликовало ключевые положения относительно поддержания здоровья женщин в период МП и постменопаузы. Они касаются необходимости коррекции питания, образа жизни, физической активности, отказа от вредных привычек и, конечно же, МГТ [29].

#### Ключевые положения NAMS 2017 относительно менопаузального перехода (с уровнями доказательности):

- Начало и течение МП лучше всего определять с помощью мониторинга МЦ (Уровень I)
- Учитывая неустойчивый характер функции яичников во время МП, результаты гормональных исследований считаются неинформативными (Уровень II)
- Детерминанты резерва яичника, в частности уровни АМГ, ФСГ и E2, а также количество антральных фолликулов в яичниках рекомендовано использовать только для прогнозирования fertильности, а не времени наступления менопаузы (Уровень I)
- С целью коррекции нерегулярного МЦ и обильных менструаций у относительно здоровых некурящих женщин возможно использование

низкодозированных оральных контрацептивов. Они улучшают характер менструальных кровотечений, уменьшая разбросы колебаний гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (Уровень I)

- Поскольку ВМС могут начаться задолго до прекращения менструации, очень важно их своевременно выявить у пациентов и предоставить информацию о возможных вариантах лечения (Уровень II)
- Учитывая, что овуляция может происходить в период менопаузы, пациенткам следует рекомендовать контрацепцию до срока достижения аменореи продолжительностью не менее 12 месяцев (Уровень I)
- Риск патологии эндометрия увеличивается в период МП, поскольку концентрации эстрогена в сыворотке крови периодически повышаются, а выработка прогестерона в яичниках уменьшается. Любое кровотечение в среднем возрасте должно быть предметом особого внимания (Уровень I)

МГТ является наиболее эффективным средством для лечения ВМС, связанных с менопаузой, в любом возрасте. Однако полученные преимущества превышают потенциальный риск в первую очередь при применении у женщин с клиническими проявлениями в возрасте моложе 60 лет или в течение 10 лет после менопаузы [30].

Не стоит забывать о необходимости решения вопроса относительно контрацепции. Согласно рекомендациям EMAS, пациенткам моложе 50 лет в случае наступления менопаузы следует рекомендовать средства предохранения от нежелательной беременности в течение 2 лет. Женщинам в возрасте старше 50 лет – не менее 1 года [31]. При отсутствии противопоказаний NAMS рекомендует использовать комбинированные оральные контрацептивы (КОК) до 55 лет, т. к. у большинства женщин менопауза наступает именно в этот возрастной промежуток. После 55 лет, по мнению экспертов, целесообразно переходить на МГТ (без контроля ФСГ и эстрадиола). Использование КОК перед назначением МГТ следует рассматривать как перспективную возможность оптимального решения проблем МП. Наряду с предупреждением нежелательной беременности, уменьшается интенсивность менструальных кровотечений, снижается риск развития рака эндометрия и яичников, эффективно купируются ВМС, снижаются потери МПК [32].

КОК нового поколения, содержащий в своем составе предшественник естественного 17 $\beta$ -эстрадиола – *эстрадиола валерат и диеногест* (Клайра, BAYER, Германия), метаболически нейтрален, характеризуется менее выраженным негативным влиянием на печень и липидный спектр биохимических показателей крови. Эстрадиола валерат эффективно купирует ВМС, оказывает протекцию потери МПК. Эксперты отдают предпочтение контрацептиву с эстрогеном, идентичным натуральному, из-за большей безопасности по сравнению с этинилсодержащими КОК согласно рекомендациям по ведению женщин зрелого возраста.

В многочисленных исследованиях Клайра продемонстрировала положительное влияние на параметры метаболизма, сохранение массы тела, качество сексуальной жизни и нейтральное действие на параметры сердечно-сосудистой системы (АД, ЧСС) у женщин в пременопаузе, нуждающихся в контрацепции. Таким образом, Клайра является оптимальным контрацептивным средством в период МП [33].

Преждевременная и ранняя менопауза представляет собой высокий риск ССЗ, остеопороза и деменции. МГТ позволяет уменьшить климактерические симптомы и сохранить плотность костной ткани; показана до возраста естественной менопаузы. Эксперты ESHRE в своих рекомендациях «Ведение пациенток с преждевременной недостаточностью яичников» предлагают отдавать предпочтение МГТ, а не КОК [34].

Специалисты NICE в консенсусе «Менопауза: диагностика и ведение» советуют учитывать предпочтения пациентки тому или иному типу гормонального лечения. Клиницисты должны информировать женщину о возможных рисках, преимуществах и недостатках методов гормонального лечения, необходимости длительного использования МГТ. Пациенткам, страдающим обильными менструациями, показан КОК с натуральным эстрогеном или левоноргестрол-содержащая внутриматочная система [35].

Индивидуализация МГТ – это дифференцированный подбор МГТ с учетом состояния здоровья женщины и сопутствующих заболеваний, а также режима МГТ (типа, дозы, пути введения и побочных эффектов). Выбор оптимального состава и режима МГТ позволит повысить эффективность и минимизировать возможные риски.

Эстроген-содержащие препараты начали использовать с 40-х годов для коррекции эстрогендефицитных состояний. История МГТ пережила 2 драматичных периода. Первый период отмечен в начале 70-х годов, когда на фоне монотерапии конъюгированными эстрогенами, полученными из мочи жеребых кобыл, увеличилась частота гиперпластических процессов эндометрия вплоть до рака. Проблема со временем была решена путем добавления гестагенного компонента. Второй (2002) касается результатов эпидемиологического исследования Women's Health Initiative (WHI). Цель исследования заключалась в определении эффективности и безопасности комбинированной МГТ. Исследование было досрочно прекращено в связи с увеличением риска инвазивного рака молочной железы на 26%, ИБС на 29%. Наряду с этим, отмечено и положительное влияние: риск колоректального рака снизился на 37%, переломов шейки бедра и позвоночника на 34%, риск рака эндометрия не изменился. В работе не учитывались возраст пациенток, менопаузальный статус и факторы риска. Данный драматический период был аннулирован путем осознания основных ошибок, допущенных при проведении исследования [36].

В настоящее время оптимистичное использование МГТ базируется на создании биоидентичных эстрогенов и современных прогестагенов, которые не обладают андрогенными и эстрогенными свойствами, но по активности приближены к прогестерону (дросперонон, номегестрола ацетат, тримегестон). Кроме того, должную эффективность

и благоприятный профиль безопасности МГТ могут обеспечить низкие и ультранизкие дозы гормонов.

По мере продолжительности постменопаузального периода прогрессируют заболевания, ассоциированные с дефицитом эстрогенов. Возрастает ценность дополнительных преимуществ гестагенного компонента. Гестаген в составе непрерывной МГТ должен обладать более широким терапевтическим профилем по сравнению с гестагеном в циклической МГТ. У пациенток в постменопаузальный период с метаболическими нарушениями и проявлениями дефицита эстрогенов наиболее предпочтительно назначение сочетание Е2 и дроспиренона (ДРСП) (Анжелик® Е2 1 мг/ДРСП 2 мг, Анжелик® Микро Е2 0,5 мг/ДРСП 0,25 мг, BAYER, Германия).

Основным преимуществом комбинации ДРСП/Е2 мг является сочетание гестагенного, антигонадотропного, антиандрогенного и антиминералокортикоидного эффектов прогестагена. Препарат благоприятно влияет на уровень артериального давления (АД), липидный профиль, углеводный обмен и композиционный состав тела (профилактика висцерального ожирения). Дроспиренон не препятствует эффектам эстрогенов и не влияет на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность, поэтому при подборе терапии у пациенток с МС ему следует отдавать приоритетное предпочтение.

Выраженный гестагенный потенциал (больше, чем у прогестерона или дидрогестерона) обеспечивает эффективную протекцию гиперпластических процессов эндометрия [37].

Дроспиренон обладает антиминералокортикоидной активностью, увеличивает выведение  $\text{Na}^+$  и воды, что может предупреждать повышение АД, массы тела, отеки, болезненность молочных желез и другие симптомы, связанные с задержкой жидкости. Способность подавлять эстроген-индцированный синтез аngiotenzinпревращающего фермента также благоприятно оказывается на цифрах АД. Минералокортикоидные рецепторы принимают участие в перераспределении жировой ткани. В свою очередь, прогестерон и прогестины с антиминералокортикоидными свойствами контролируют массу тела и пролиферацию жировой ткани [38].

В ряде работ было подтверждено участие минералокортикоидных гормонов в генезе развития артериальной гипертензии у пациенток с ожирением. Потеря массы тела на 5% коррелирует со снижением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в крови и жировой ткани с последующим снижением АД. Результаты этого исследования подтверждают четкую взаимосвязь ожирения, АД и активности РААС [39].

Относительная гиперандрогения в период МП и постменопаузе ассоциирована с увеличением частоты кальцификации аорты и коронарных сосудов. Индекс свободных андрогенов оказывает влияние на ригидность сосудистой стенки. Благодаря своему антиандрогенному свойству дроспиренон оказывает терапевтическое воздействие на андрогензависимые состояния и препятствует эстроген-зависимому повышению триглицеридов [40].

В работе Franciscis было продемонстрировано статистически значимое снижение уровня триглицеридов, общего холестерина и систолического АД при использовании

пациентками с МС комбинации ДРСП/Е2 в течение 6 месяцев [41]. В аналогичном исследовании Rizzo 6-месячный курс терапии указанной комбинацией характеризовался также статистически значимым уменьшением окружности талии, уровня постпрандиальной глюкозы, показателя MAGE (mean amplitude of glycemic excursions-колебаний глюкозы в течение 48 часов), триглицеридов и некоторых провоспалительных цитокинов в плазме крови [37]. Мононаправленный вектор влияния комбинации ДРСП/Е2 (Анжелик®, Анжелик® Микро) обеспечивает оптимальную профилактику МС, что в конечном итоге может отразиться на процентах смертности от его осложнений [42].

Крупное европейское исследование European active surveillance study of women taking HRT (EURAS-HRT) (7 стран Европы, более 30 000 участниц, средний возраст участниц – 53 года) подтвердило более благоприятный профиль безопасности препарата Анжелик® в сравнении с другими препаратами комбинированной МГТ [43].

#### Основные результаты исследования:

- Статистическая мощность EURAS-HRT сходна с таковой эстроген-прогестагенной ветви WHI
- ДРСП/Е2 характеризуется сходной частотой серьезных неблагоприятных событий при сравнении с другими препаратами для МГТ
- Серьезные сердечно-сосудистые осложнения реже наблюдались у пользователей ДРСП/Е2 по сравнению с пользователями других препаратов для непрерывного комбинированного режима МГТ
- Применение ДРСП/Е2 не было связано с более высоким риском венозной тромбоэмболии по сравнению с другими препаратами для МГТ
- На фоне комбинации ДРСП/Е2 выявлена отчетливая тенденция к снижению частоты артериальной тромбоэмболии, острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта по сравнению с другими препаратами для МГТ, хотя низкое число этих событий не позволило установить статистическую значимость
- Женщины, получающие ДРСП/Е2, с предгипертензией/гипертензией менее часто нуждались в лечении высокого артериального давления по сравнению с женщинами, получавшими другие препараты для МГТ.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Так сложилось, что природа разделила жизнь женщины на определенные временные промежутки, каждый из которых сопряжен со специфическими физиологическими особенностями. Менопауза – это новая точка отсчета зрелого и осознанного периода. В настоящее время накоплено достаточно знаний и опыта, чтобы эффективно разрешать проблемы, ассоциированные с дефицитом эстрогенов и возрастом. Современные постулаты назначения МГТ построены на основе своевременности, использования минимальных доз гормонов, использования биоидентичных

эстрогенов и метаболически нейтральных прогестагенов, анализа соотношения риска/польза. Соблюдение этих условий позволит избежать возможного «последующего драматического периода» в истории МГТ.

Препарат Анжелик® и Анжелик® Микро строго соответствуют основным стратегиям МГТ. Низкодозированные и ультранизкодозированные пероральные эстрогены столь же эффективны для лечения вазомоторных симптомов и имеют более благоприятный про-

филь побочных эффектов по сравнению со стандартными дозами гормонов [44]. При пролонгированном приеме МГТ в динамике необходимо рассматривать возможность перехода на меньшие дозы гормонального препарата. Разные дозировки препаратов Анжелик® и Анжелик® Микро создают условия оптимального выбора дозы и обеспечивают преемственность положительных эффектов МГТ.



PP-ANG-RU-0023-1

Поступила/Received 15.01.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- North American Menopause Society. (2015). The North American Menopause Society statement on continuing use of systemic hormone therapy after age 65. *Menopause*. 2015;22(7):693. <http://www.menopause.org/docs/default-source/2015/2015-nams-hormone-therapy-after-age-65.pdf>. Accessed August 24, 2015.
- Siobán D.H., Gass M., Hall E.J., Lobo R. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012 April;19(4):387–395.
- Zeleke B., Bell R., Billah B., Davis S. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: a cross-sectional study. *Fertil Steril*. 2016;105:149–55.
- Biglia N., Cagnacci A., Gambacciani M., Lello S. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1080/01369713.2017.1315089>.
- Юренева С.В., Дубровина А.В. Эволюция целей МГТ. От лечения приливов к новым горизонтам кардиометаболической протекции. *Акушерство и гинекология*. 2018;6:18. [Yureneva S.V., Dubrovina A.V. The evolution of the MGT objectives. From the treatment of hot flushes to new horizons of cardiometabolic protection. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2018; 6:18] (In Russ).
- Women's Heart Foundation. Women and Heart Disease Fact Sheet. 2006. Available from: [http://www.womensheart.org/content/heartdisease/heart\\_disease\\_facts.asp](http://www.womensheart.org/content/heartdisease/heart_disease_facts.asp) (last accessed May 2015).
- Lisabeth L., Beiser A., Brown D., Murabito J., Kelly-Hayes M. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham heart study. *Stroke*. 2009;40:1044–9.
- Ricci B., Cenko E., Vasiljevic Z., Stankovic G. Acute Coronary Syndrome: The Risk to Young Women. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e007519.P.10.
- Huang C., Li C., Kor C., Chang C. Menopausal symptoms and risk of coronary heart disease in middle-aged women: A nationwide population-based cohort study. *PLOS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206036> October 18, 2018. P.9.
- Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2016;1:767–76.
- Thurston R., Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38:489–501.
- Silveira J., Clapauch R., Souza M., Bouskela E. Hot flashes: emerging cardiovascular risk factors in recent and late postmenopause and their association with higher blood pressure. *Menopause*. 2016;23:846–55.
- Muka T., Oliver-Williams C., Colpani V. Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0157417.
- Thurston R., Johnson B., Pepine C. Early-onset menopausal vasomotor symptoms are associated with endothelial dysfunction: the National Heart Lung and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Card*. 2015;65(Suppl):Abstr 1512.
- Sarrel P., Sarrel P., Portman D., Lefebvre P. Women, work, and menopause. *Menopause*. 2012;19:250–2.
- Crandall C., Aragaki A., Cauley J. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:524–34.
- Doshi S., Agarwal A. The role of oxidative stress in menopause. *J Midlife Health*. 2013;4:140–6.
- Avis N.E., Crawford S.L., Green R. Vasomotor Symptoms Across the Menopause Transition: Differences Among Women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018 Dec;45(4):629–640. doi: 10.1016/j.ocg.2018.07.005. Epub 2018 Oct 25.
- Greendale G.A., Wight R.G., Huang M.-H. Menopause-associated symptoms and cognitive performance: results from the Study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol*. 2010;171:1214.
- Pandeya N., Dobson A., Cade J., Greenwood D. Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: A pooled analysis of individual data from 17 observational studies. *PLOS Medicine*. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002704> November 27, 2018.
- Thurston R.C., Sowers M.R., Sutton-Tyrrell K. Abdominal adiposity and hot flashes among midlife women. *Menopause*. 2008;15:429e34.
- Gass M., Larson J., Cochrane B., Manson J. Sexual activity and vaginal symptoms in the postintervention phase of the Women's Health Initiative Hormone Therapy Trials. *Menopause*. 2018 Mar;25(3):252–264. doi: 10.1097/GME.0000000000000994.
- Delamater L., Santoro N. Management of the Perimenopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2018 Sep;61(3):419–432. doi: 10.1097/GRF.0000000000000389.
- Polotsky H.N., Polotsky A.J. Metabolic implications of menopause. *Send to Semin Reprod Med*. 2010 Sep;28(5):426–34. doi: 10.1055/s-0030-1262902. Epub 2010 Sep 23.
- Huang G., Coviello A., LaValley M.P., Ensrud KE. Surgical Menopause and Frailty Risk in Community-Dwelling Older Women: Study of Osteoporotic Fractures. *J Am Geriatr Soc*. 2018 Nov;66(11):2172–2177.
- Lovejoy J.C., Champagne C.M., de Jonge L. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:949e58.
- Karvonen-Gutierrez C., Kim C. Association of Mid-Life Changes in Body Size, Body Composition and Obesity Status with the Menopausal Transition. *Healthcare (Basel)*. 2016 Jul 13;4(3):pii: E42. doi: 10.3390/healthcare4030042.
- Lobo R.A., Davis S.R., De Villiers T.J. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric*. 2014;17:540e56.
- The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *The Journal of The North American Menopause Society*. 2017;24(7):728–753.
- Baber R.J., Panay N., Fenton A. и рабочая группа IMS. Рекомендации IMS 2016 г. по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии (перевод). *Climacteric*. 2016. <http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.112916>
- [Baber R.J., Panay N., Fenton A., the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. (Translation). *Climacteric*. 2016. [http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166.\] \(In Russ\).](http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166)
- Neves-e-Castro M., Birkhäuser M., Samsioe G. EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas*. 2015;81(1):88–92.
- Allen R.H., Cwiak C.A. Nams Practice Pearl: Contraception for midlife women. *Menopause: J. NAMS*. 2016;23(1):111–113.
- Klipping C., Duijkers I., Parke S., Mellinger U., Serrani M., Junge W. Hemostatic Effects of a Novel Estradiol-Based Oral Contraceptive. *Drugs*. 2011;11:2:159–170.
- The ESHRE Guideline group on POI, Webber L., Davies E. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum. Reprod.* 2016;31(5):926–937.
- National institute for health and clinical excellence. Menopause: Diagnosis and management (NG23). 2015. 29 p.
- Scarabin P.Y. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Front Horm Res*. 2014;43:21–32.
- Follow us: rusmedjournal on Facebook Rizzo M.R., Leo S., Franciscis P., Colacurci N. Short-term effects of low-dose estrogen/dospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *AGE*. 2014;36:265–274.
- Caprio M., Antelmi A., Chetrite G. Antidiopogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist dospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2011;152(1):113–25.
- Zhang Y., Somers K.R., Becari C., Polonis K., Pfeifer M.A. Comparative Expression of Renin-Angiotensin Pathway Proteins in Visceral Versus Subcutaneous Fat. *Front Physiol*. 2018 Oct 10;9:1370. doi: 10.3389/fphys.2018.01370. eCollection 2018.
- Lambrinoudaki I., Georgopoulos G.A., Athanasouli F. Free androgen index as a determinant of arterial stiffness in menopause: a mediation analysis. *Menopause*. 2017;24(6):635–44.
- Franciscis P.D., Mainini G., Labriola D. Low-dose estrogen and dospirenone combination: effects on metabolism and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013;40(2):233–5.
- Dinger J., Bardenheuer K., Heinemann K. Dospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*. 2016. doi: 10.1080/13697137.2016.1183624.
- Балан В.Е., Ильина Л.М., Тихомирова Е.В., Царькова А.В. Кардиометаболические расстройства и менопаузальная гормонотерапия. *Гинекология*. 2017;05:10–14. [Balan V.E., Ilyina L.M., Tikhomirova E.V., Tsarkova A.V. Cardiometabolic disorders and menopause hormone therapy. *Ginekologiya*. 2017;05:10–14.] (In Russ).
- ACOG Practice Bulletin No. 141: Management of Menopausal Symptoms. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;123:202–16.



# Менеджмент крови пациентки в акушерской практике при врастании плаценты

Т.А. ФЕДОРОВА, Р.Г. ШМАКОВ, О.В. РОГАЧЕВСКИЙ, А.В. ПЫРЕГОВ, А.А. ВИНИЦКИЙ, А.Ю. КОРОЛЕВ,  
Т.Ю. ИВАНЕЦ, М.М. ПИРОГОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

## Информация об авторах:

**Федорова Татьяна Анатольевна** – д.м.н., профессор, руководитель отдела трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 438-71-35; e-mail: t\_fyodorova@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6714-6344>

**Шмаков Роман Георгиевич** – д.м.н., профессор, директор института акушерства Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 438-24-89; e-mail: r\_shmakov@oparina4.ru

**Рогачевский Олег Владимирович** – д.м.н., заведующий отделением экстракорпоральных методов лечения и детоксикации, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика

В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 438-71-35; e-mail: o\_rogachevskiy@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4332-430X>

**Пыретов Алексей Викторович** – д.м.н., доцент, заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 438-77-77; e-mail: a\_pyregov@oparina4.ru

**Виницкий Александр Анатольевич** – аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 438-77-43; e-mail: a\_vinitskiy@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1983-2256>

**Королев Алексей Юрьевич** – врач отделения анестезиологии и реанимации, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии Федерального госу-

дарственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 438-77-77; e-mail: a\_korolyov@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5751-557X>

**Иванец Татьяна Юрьевна** – д.м.н., заведующий научно-диагностической лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

тел.: +7 (495) 438-25-66; e-mail: t\_ivanets@oparina4.ru  
**Пирогова Мария Михайловна** – аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 438-77-43; e-mail: m\_pirogova@oparina4.ru

## РЕЗЮМЕ

Врастание плаценты является одной из наиболее тяжелых аномалий прикрепления, имеющей высокий риск развития массивного кровотечения. В настоящее время развиваются технологии, направленные на органосохраняющие операции. Реализация данной тактики возможна в условиях внедрения в акушерскую практику менеджмента крови пациента (МКП). Цель исследования: оценка эффективности методов кровесбережения в ведении и родоразрешении беременных с предлежанием и врастанием плаценты. Материалы и методы исследования: Группу исследования составили 59 беременных с предлежанием и врастанием плаценты в возрасте от 20 до 40 лет (в среднем  $32,43 \pm 5,05$ ), находившихся на обследовании и лечении в отделениях акушерского профиля ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И. Кулакова Минздрава России». При обследовании беременных с врастанием плаценты использовались общепринятые клинические, специальные (ультразвуковое исследование и магниторезонансная томография малого таза) и лабораторные методы. Разработана программа подготовки к родоразрешению с применением принципов МКП: лечение анемии на предоперационном этапе, подготовлена мультидисциплинарная операционная бригада (два акушера, хирург, анестезиолог-реаниматолог, анестезистка, трансфузиолог, врач, обеспечивающий работу «Cell-Saver», врач-лаборант). Оперативная тактика включала донное кесарево сечение с применением одной из методик хирургической профилактики и остановки кровотечения – двусторонняя перевязка внутренних подвздошных артерий (ВПА) (19 женщин – 1-я группа), временная остановка кровотока общей подвздошной артерии путем наложения сосудистых зажимов Сатинского (18 пациенток – 2-я группа); билатеральное наложение турникетных жгутов на основание широких связок и шееочно-перешейчной области, дополненное управляемой баллонной тампонадой матки (22 пациентки – 3-я группа). Операция проводилась в условиях интраоперационной реинфузии аутозеритроцитов на аппарате «Cell-Saver 5», вводилась донорская СЗП и эритроцитарная взвесь, препараты транексам, rFVIIa (КоагилVII). У 80% женщин операции проводились в условиях комбинированной спинально-эпидуральной анестезии. Результаты: Анализ объема кровопотери показал, что наименьший объем выявлен в третьей группе женщин, где проведен компрессионный комплексный гемостаз:  $1286 \pm 510$  мл. Соответственно, объемы инфузционной и трансфузционной терапии были также наименьшие в этой группе. Объем реинфузируемых аутозеритроцитов колебался от 260 мл до 1420 мл и по всем группам женщин в среднем составил  $801,7 \pm 414,18$  мл с гематокритом 55–60%. Донорские эритроциты переливались только 27 пациенткам в объеме в среднем  $785,1 \pm 134,2$  мл. rFVIIa (Коагил) вводился четырем пациенткам: трем из группы первой и одной из второй группы. Отмечено значительное уменьшение скорости и объема

кровотечения, им выполнена органосохраняющая операция. Гистерэктомия произведена только пяти женщинам (8,77%). В послеоперационном периоде проводилась антианемическая терапия. Время пребывания в стационаре в среднем составило  $7,9 \pm 1,8$  суток. Заключение: При ведении и родоразрешении беременных с врастанием плаценты особую роль играет применение различных методик МКП, которые включают рациональную терапию предоперационной и послеоперационной анемии современными препаратами железа, рациональную хирургическую тактику, аутотрансфузию эритроцитов, использование современных гемостатических средств и инфузионных сред, своевременную заготовку и переливание качественных компонентов донорской крови. Комплексный мультидисциплинарный подход к данной проблеме позволяет уменьшить кровопотерю, минимизировать объемы донорских компонентов крови и реализовать органосохраняющую тактику у значительного числа женщин.

**Ключевые слова:** беременность, врастание плаценты, менеджмент крови пациента, кровесберегающие технологии, органосохраняющая тактика

**Для цитирования:** Федорова Т.А., Шмаков Р.Г., Рогачевский О.В., Пырегов А.В., Виницкий А.А., Королев А.Ю., Иванец Т.Ю., Пирогова М.М. Менеджмент крови пациентки в акушерской практике при врастании плаценты. *Медицинский совет*. 2019; 7: 134-141. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-134-141>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Финансирование:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

## Patient's blood management in obstetric practice with placenta accreta

**Tatiana A. FEDOROVA, Roman G. SHMAKOV, Oleg V. ROGACHEVSKY, Aleksey V. PYREGOV, Alexander A. VINITSKY, Alexey YU. KOROLEV, Tatiana U. IVANETS, Maria M. PIROGOVA**

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, 4 Oparina str.

### Author information:

**Fedorova Tatiana Anatolevna** – MD, professor, Chief of transfusional department of FGBU «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: + 7(495) 438-71-35; e-mail: t\_fyodorova@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6714-6344>

**Shmakov Roman Georgievich** – MD, professor, Director of the Institute of obstetrics of FGBU «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» Ministry of Health of Russia; tel.: +7 (495) 438-24-89; e-mail: r\_shmakov@oparina4.ru

**Rogachevskiy Oleg Vladimirovich** – MD, head of the Department of extracorporeal methods of treatment and detoxification, Professor Department of Anesthesiology and Resuscitation of FGBU «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry

of Healthcare of Russian Federation; tel.: +7(495) 438-71-35; e-mail: o\_rogachevskiy@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4332-430X>

**Pyregov Aleksey Viktorovich** – MD, associate professor, head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of FGBU « National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» Ministry of Health of Russian Federation; tel.: +7 (495) 438-77-77; e-mail: a\_pyregov@oparina4.ru

**Vinitskiy Alexander Anatolyevich** – the graduate student of FGBU «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: +7(495) 438-77-43; e-mail: a\_vinitskiy@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1983-2256>.

**Korolev Alexey Yurevich** – doctor of the Department of Anaesthesiology and Resuscitation, assistant of the Department of Anesthesiology and

Resuscitation of FGBU «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: +7(495) 438-77-77; e-mail: a\_korolyov@oparina4.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5751-557X>

**Ivanets Tatiana Yuryevna** – MD, head of diagnostic laboratory of FGBU «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: +7 (495) 438-25-66; e-mail: t\_ivanets@oparina4.ru

**Pirogov Maria Mihajlovna** – the graduate student of FGBU «National Medical Research Center for Ob stetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: +7(495) 438-77-43; e-mail: m\_pirogova@oparina4.ru.

### ABSTRACT

Placenta accreta is one of the most severe anomalies of attachment, due to the high risk of massive bleeding. At present, the paradigm of organ-preserving delivery is laid. The implementation of this tactic is possible in the context of the introduction into the obstetric practice of patient blood management (PBM). Objective: to evaluate the effectiveness of blood preservation methods in the management and delivery of pregnant women with placenta accreta. Materials and methods: The study group consisted of 59 pregnant women with placenta accreta in age from 20 to 40 years old ( $32,43 \pm 5,05$ ), who were examined in «Scientific Medical Research Center of Obstetrics». Clinical, special (ultrasound and magnetic pelvic magnetic resonance imaging) and laboratory methods were used. A program of preparation for delivery was developed using the principles of the PBM: treating anemia at the preoperative stage; a multidisciplinary operating team was prepared (two obstetricians, a surgeon, anesthesiologist and resuscitator, anesthetist, transfusionist, physician, who provides work for Cell Saver, laboratory assistant). Operational tactics included a bottom cesarean section using one of the methods of surgical prevention and arrest of bleeding - bilateral ligation of the internal iliac arteries (1st group) (19 women),

temporary stop of blood flow in common iliac artery by means of vascular clamps Satinsky (18 patients – 2nd group); bilateral overlay of turnstile harnesses on the base of the wide ligaments and the cervical-neck area, supplemented by a controlled balloon tamponade of the uterus (22 patients – 3rd group). The operation was carried out under conditions of intraoperative reinfusion of autorerythrocytes on the apparatus "Cell-Saver 5", donor FFP and erythrocyte component, tranexam preparations, rFVIIa (KoagilVII) were administered. In 80% of women, operations were performed under combined spinal-epidural anesthesia. Results: the lowest blood loss was detected in the 3rd group with compression complex hemostasis:  $1286 \pm 510$  mL. Accordingly, the volumes of infusion and transfusion therapy were also the smallest in this group. The volume of reinfused autoerythrocytes ranged from 260 mL to 1420 mL and averaged  $801,7 \pm 414,18$  mL with a hematocrit of 55–60%. Donor erythrocytes were transfused to only 27 patients in an average volume of  $785,1 \pm 134,2$  mL. rFVIIa (Koagil) was administered to four patients: three from the first group and one from the second group: a significant decrease in the speed and volume of bleeding was noted, and he performed an organ-sparing operation. Hysterectomy was performed on five women (8,77%). In the postoperative period was carried out antianemic therapy. The hospital stay averaged  $7,9 \pm 1,8$  days. Conclusion: The special role in the management and delivery of pregnant with placenta accreta plays the use of various PBM techniques, which include rational therapy of preoperative and postoperative anemia with modern iron preparations, rational surgical tactics, red blood cell autotransfusion, use of modern hemostatic agents and blood substitutes. A comprehensive multidisciplinary approach to this problem allows reducing blood loss, minimizing the volume of donor blood components and implementing organ-preserving tactics in a significant number of women.

**Keywords:** pregnancy, placenta accreta, patient blood management, blood saving technology, organ-preserving tactics.

**For citing:** Fedorova T.A., Shmakov R.G., Rogachevsky O.V., Pyregov A.V., Vinitsky A.A., Korolev A.Yu., Ivanets T.U., Pirogova M.M. Patient's blood management in obstetric practice with placenta accreta. *Medsitsinsky Sovet*. 2019; 7: 134–141. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-134-141>.

**Conflict of interest:** authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Financing:** the study was performed without external funding.

**В**растание плаценты является одной из наиболее тяжелых аномалий прикрепления, имеющей высокий риск развития массивного кровотечения. В настоящее время развиваются технологии, направленные на органосохраняющие операции. По данным ВОЗ, за последние годы кровотечение занимает одно из первых мест в структуре причин материнской смертности, варьируя от 19,9–36,2% [1]. В последние десятилетия отмечен значительный рост частоты нарушений плацентации, что, очевидно, связано со значимым увеличением родоразрешения путем операции кесарева сечения. Непосредственный вклад врастания плаценты в долю материнской смертности составляет 7% [2]. Известно, что врастание плаценты является наиболее распространенной причиной гистерэктомии при абдоминальном родоразрешении в развитых странах, достигая 47% [3]. В настоящее время развиваются технологии, направленные на органосохраняющие операции при нарушениях плацентации, что стало возможным с усовершенствованием оперативной техники, наличием гемостатических средств, современным медицинским оснащением. Несомненно, реализация данной тактики возможна в условиях внедрения в акушерскую практику направления, которое называется менеджмент крови пациента (сокр. МКП; англ. Patient blood management, PBM), – направление в хирургии и трансфузиологии, нацеленное на разработку технологий, способствующих наиболее полному сохранению собственной крови больного и минимальному применению компонентов донорской крови при выполнении обширных оперативных вмешательств; МКП – мультидисциплинарная и ориентированная на пациента методика кровесбережения [4], которая опирается на своевременное применение доказательных медицинских и хирургических подходов к поддержанию концентрации гемоглобина, оптимиза-

ции гемостаза и минимизации кровопотери. Целью применения МКП является улучшение исходов медицинского вмешательства для здоровья пациента [5]. Особое место данная концепция занимает при ведении и родоразрешении беременных с предлежанием и врастанием плаценты.

**Целью** настоящего исследования явилась оценка эффективности методов менеджмента крови в ведении и родоразрешении беременных с предлежанием и врастанием плаценты.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общую группу исследования составили 59 беременных с врастанием плаценты в возрасте от 20 до 40 лет ( $32,43 \pm 5,05$ ), находившихся на обследовании и лечении в отделениях акушерского профиля ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И. Кулакова Минздрава России» в период с 2015 по 2018 г., которые в дальнейшем были разделены на группы: первая – 19 женщин, которым при операции кесарева сечения произведена двусторонняя перевязка внутренних подвздошных артерий (ВПА). Далее две пациентки были исключены из исследования: одна – в связи с массивным кровотечением на фоне отслойки предлежащей плаценты с последующим экстренным родоразрешением, вторая – в связи с существенным изменением протокола операции. Во вторую группу вошли 18 женщин, которым производилась временная остановка кровотока в общей подвздошной артерии (ОПА) путем наложения сосудистых зажимов Сатинского. В третью группу вошли 22 пациентки, которым выполнялся комплексный компрессионный гемостаз. Методика включала билатеральное наложение турникетных жгутов на основание широких связок и шечно-перешеечную область, дополненное управляемой баллонной тампонадой матки.

Все беременные были обследованы в соответствии с Приказом 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)» [6].

При обследовании беременных с врастанием плаценты использовались общие клинические, специальные (ультразвуковое исследование и магниторезонансная томография малого таза) и лабораторные методы: показатели гемоглобина, эритроцитов, гематокрита определяли при помощи гематологического анализатора BT-2100 (USA). Для определения объема кровопотери использовали методы: визуальный – оценивалась интенсивность пропитывания операционного материала и белья кровью; гравиметрический – проводилось взвешивание операционного материала и вычисление объема кровопотери по формуле Либова: объем кровопотери =  $B/2 \times 30\%$  (при кровопотере более 1000 мл), где  $B$  – вес салфеток, 30% – величина ошибки на околоплодные воды и дезинфицирующий раствор. Определение объема кровопотери на основании показателей аппарата типа «Cell-Saver» при автоматическом режиме работы с получением аутоэритроцитов с гематокритом 55–60% проводился по следующей формуле:  $BK = 2 \times V \text{ эр.} \times K$ , где  $BK$  – величина кровопотери (мл); 2 – константа, учитывающая гемоконцентрацию получаемой эрвзвеси (гематокрит 60–65%), при гематокrite 30–40% коэффициент концентрации 1,1–1,5;  $K$  – коэффициент потерь на гемолиз, потери вне раны и на операционном материале (в среднем 1,5). ИРА проводилась с использованием «Cell-Saver 5+», который обеспечивает сбор теряемой крови из операционной раны, отмывание эритроцитов в центрифуге и возврат эритровзвеси в сосудистое русло пациентки. В послеоперационном периоде проводился анализ анестезиологических карт с целью оценки состава и объемов инфузионных, трансфузионных сред и гемостатических препаратов. Статистическая обработка данных выполнялась на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистических программ «Statistica V10» (США), SPSS Statistics 22 (США) и «SAS V8» (США). Для качественных показателей определялись доли и риски (%). Для сравнения категориальных данных в двух и более группах, а также для оценки значимых различий между ними использовали тест  $\chi^2$  и тест Фишера при помощи таблиц сопряжения. Для сравнения бинарных данных мерой сравнения явилось отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом 95% [95% ДИ]. Метод логистической регрессии и построение ROC-кривых с расчетом площади под кривой (AUC – от англ. – Area Under the Curve) использовался при расчете ОШ для контроля множественных конфаундеров.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе анамнестических данных 59 беременных выявлено, что у 15 (25,4%) были заболевания мочевыделительной системы и 15 (25,4%) страдали варикозной

болезнью вен нижних конечностей. В структуре гинекологической заболеваемости отмечены эктопия шейки матки у 17 (28,8%) пациенток, миома матки – у 8 (13,6%), причем у двух пациенток ранее была выполнена миомэктомия. Хронический сальпингофорит был у 9 (15,3%) человек, хронический эндометрит отметили 9 (15,3%) больных, у 2 (3,4%) женщин в анамнезе – синдром Ашермана, бесплодие было у 6 (10,2%) пациенток. 34 пациентки исследуемой группы (57,6%) перенесли хотя бы одну из манипуляций (выскабливание слизистой оболочки матки, вакуум-аспирация, гистероскопия). У 6 (10,2%) женщин выполнена тубэктомия по поводу внематочной беременности. Обращает внимание также гемотрансфузионный анамнез обследуемых пациенток: 9 (15,3%) женщинам ранее было выполнено переливание компонентов донорской крови, во всех случаях в связи с осложнениями при предыдущих родах. У пациенток показатель паритета варьировал от 0 до 5, медиана составила 2. Расчет отношения шансов большого числа родов в анамнезе (3 и более) на риск врастания плаценты женщин исследуемой группы составил 4,2, 95% ДИ [1,4; 12,3] ( $p = 0,0084$ ), что подтверждает ранее высказанное утверждение о модифицирующем влиянии напряженного паритета на риск врастания плаценты [7]. Абдоминальному родоразрешению в акушерском анамнезе отводится отдельное место в анализе факторов риска врастания плаценты, так как неполноценная репарация и реэпителизация стенки матки в области рубца, нарушение кровоснабжения, истощение нижнего маточного сегмента способствуют нарушению процессов имплантации и плацентации [8]. Настоящее исследование, так же как и ряд других, подтвердили связь между частотой КС и риском врастания плаценты [9]. Из 59 пациенток с врастанием плаценты у 24 (40,7%) в анамнезе было 1 КС, у 21 (35,6%) – 2 КС, у 10 (16,9%) – 3 или более. Отношение шансов развития врастания плаценты при 2 и более кесаревых сечениях в анамнезе пациенток с предлежанием плаценты достоверно возрастает до 4,63, 95% ДИ [2,0; 10,7] ( $p = 0,0002$ ). У двух пациенток была антентальная гибель плода в предыдущую беременность в III триместре. Настоящая беременность в 13% наступила при помощи вспомогательных репродуктивных технологий. Течение данной беременности у 90% женщин сопровождалось явлениями угрозы прерывания, по поводу которой пациентки неоднократно были госпитализированы. В связи с рецидивирующими кровотечениями, характерными при предлежании плаценты, наблюдалось большее число женщин с анемиями 22 (40%), что сегодня рассматривается как серьезный фактор, приводящий к повышению послеоперационной заболеваемости, ухудшению исходов лечения, к повышению частоты трансфузии аллогенных эритроцитов [10]. Ближе к доношенному сроку почти всем пациенткам был предписан постельный режим, так как у всех больных было предлежание плаценты (центральное предлежание плаценты – 79%), что также рассматривается как фактор риска врастания плаценты. У 5 (8,5%) женщин во втором триместре беременность осложнилась истмико-цервикальной недостаточностью, которая была корригирована разгружающим акушерским пессарием, а также в 2 случаях выполнением циркляжа шейки матки.

Врастание плаценты у всех женщин подтверждено данными УЗИ и МРТ-исследования, что явилось показанием для операции кесарева сечения. Средний срок, на котором было выполнено оперативное родоразрешение, составил 35 недель 4 дня  $\pm$  12 дней. Плановое кесарево сечение было выполнено в 73%, срочное – в 7%, экстренное составило 20%, показаниями для которого были начало первого периода родов, кровотечение и острая гипоксия плода вследствие начавшейся отслойки плаценты.

Все беременные исследуемой группы были отнесены к группе высокого риска развития массивного кровотечения. В связи с этим разработана программа подготовки к родоразрешению с применением принципов МКП. Операционная бригада состояла из двух акушеров, хирурга, анестезиолога-реаниматолога, анестезистки, трансфузиолога, врачей, обеспечивающих работу аппарата «Cell-Saver», врача-лаборанта. На предоперационном этапе, учитывая наличие железодефицитной анемии у 40% женщин, при снижении гемоглобина менее 95 г/л проводилась терапия анемии с использованием внутривенных препаратов железа (карбоксимальтозат железа 1000 мг). Далее все пациентки получали пероральные формы препарата железа. Уровень гемоглобина у пациенток перед оперативным родоразрешением в среднем составил 110,8  $\pm$  11,03 г/л, эритроцитов 3,87  $\pm$  0,27  $\times 10^{12}$ /л, гематокрита 0,345  $\pm$  0,025.

Говоря об основном этапе органосохраняющего родоразрешения, стоит отметить разработанную японскими авторами и дополненную отечественными исследователями оперативную тактику, которая включает донное кесарево сечение с последующим извлечением ребенка и ушиванием разреза [11, 12]. Данный доступ позволяет минимизировать кровопотерю за счет исключения трансплацентарного входления. Лишь затем следует этап иссечения стенки матки в области врастания (метропластика) и удаления плаценты.

В нашем исследовании с целью уменьшения кровопотери при операции кесарева сечения и метропластики, минимизации компонентов донорской крови всем пациенткам с врастанием плаценты было выполнено донное кесарево сечение с применением одной из методик хирургической профилактики и остановки кровотечения. 17 паци-

енткам произведена двусторонняя перевязка внутренних подвздошных артерий (ВПА). 18 женщинам проведена временная остановка кровотока общей подвздошной артерии (ОПА) путем наложения сосудистых зажимов Сатинского. 22 женщинам выполнен комплексный компрессионный гемостаз: методика включала билатеральное наложение турникетных жгутов на основание широких связок и шеечно-перешеечную область, дополненное управляемой баллонной тампонадой матки. Оперативное вмешательство проводилось в условиях интраоперационной реинфузии аутогеморитцитов на аппарате «Cell-Saver 5» (Haemonetics) с подготовленной донорской свежезамороженной плазмой и эритроцитарной взвеси, наличии препаратов транексамика, гFVIIa (КоагилVII), концентрата протромбинового комплекса. У 80% женщин операции проводились в условиях комбинированной спинально-эпидуральной анестезии, так как последние исследования свидетельствуют о снижении риска развития и объема предполагаемой кровопотери при использовании регионарной анестезии [13, 14]. Следует отметить, что факторами риска перехода на общую анестезию являются экстренный характер операции и необходимость в гистерэктомии, связанной с неконтролируемым кровотечением. При развитии острой массивной кровопотери необходимо адекватное проведение инфузционно-трансфузционной терапии. Причем чем глубже инвазия плаценты, тем более ожидаемо значительное кровотечение, которое требует большего объема компонентов крови, гемостатических препаратов, и тем выше общая частота осложнений [15, 16].

Проведен анализ эффективности предложенных методов кровесбережения во время операции кесарева сечения и метропластики, который показал, что наиболее выраженный гемостатический эффект получен у пациенток третьей группы, которым произведен комплексный компрессионный гемостаз (табл. 1).

Общий объем кровопотери у женщин 1-й группы был наибольшим и составил 2424  $\pm$  1146 мл, во 2-й группе – 2186  $\pm$  1353 мл и достоверно меньшим оказался в 3-й группе – 1286  $\pm$  510 мл ( $p = 0,0024$ ). Причем при попарном анализе тестом множественного сравнения с поправкой Бонферрони хирургических методов определялась

**Таблица 1.** Инфузционно-трансфузионная терапия и объемы кровопотери у женщин трех групп с врастанием плаценты

**Table 1.** Infusion-transfusion therapy and amount of blood loss in three groups women with placenta accreta

Показатели	Группа 1 Перевязка ВПА (n = 17)	Группа 2 Временная окклюзия ОПА (n = 18)	Группа 3 Комплексный компрессионный гемостаз (n = 22)	p-value
Общий объем кровопотери, ml*	2424 $\pm$ 1146	2186 $\pm$ 1353	1286 $\pm$ 510	0,0024
Кровопотеря более 2000 мл**	9 (52,9%)	9 (50,0%)	2 (9,1%)	0,0048
Частота переливания донорских эритроцитов*	9 (52,9%)	13 (72,2%)	5 (23,8%)	0,0066
Общий объем инфузии во время операции, ml*	4163 $\pm$ 1692	4209 $\pm$ 1818	2516 $\pm$ 1009	0,0016
Объем СЗП, ml*	768,5 $\pm$ 716,0	791,4 $\pm$ 627,4	196,3 $\pm$ 347,2	0,0015
Объем аутогеморитцитов ( $Ht = 60\%$ ), ml*	862,5 $\pm$ 418,4	690,6 $\pm$ 407,8	401,1 $\pm$ 184,3	0,0022

\*Данные представлены как средние  $\pm$  стандартное отклонение; \*\*Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест для сравнения категориальных данных и ANOVA для сравнения непрерывных данных.

достоверная разница между 1 и 3 группой ( $p = 0,0037$ ), а также 2 и 3 ( $p = 0,0248$ ). Более того, в последней группе наблюдалось значительное снижение частоты массивных кровопотерь более 2000 мл (2 случая – 9,1%), в то время как в двух других она имела место в половине случаев ( $p = 0,0068$ ). Объемы инфузионной и трансфузионной терапии также наименьшие в 3-й группе женщин с компрессионным комплексным гемостазом.

Говоря о переливании эритроцитсодержащих компонентов крови, следует сказать, что сегодня в восстановлении глобулярного объема при массивном акушерском кровотечении большую позитивную роль играет процедура аппаратной интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов, которая позволяет минимизировать применение донорских эритроцитов, а в некоторых случаях полностью их исключить, избежать возможных гемотрансfusionных осложнений. Объем реинфузируемых аутоэритроцитов в целом по всей группе колебался от 260 мл до 1420 мл и в среднем составил  $801,7 \pm 414,18$  мл с гематокритом 55–60%. Все исследования последних лет показали, что интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов является необходимым компонентом при родоразрешении пациенток с нарушениями плацентации. Это высокоэффективный метод кровесбережения при кровопотере любого объема, который позволяет уменьшить объемы переливания донорских эритроцитов [17]. Донорские эритроциты во время операции переливались 27 пациенткам (22 женщинам из 1-й и 2-й группы и только пяти – из 3-й) в объеме в среднем  $785,1 \pm 134,2$  мл.

Во время операции всем женщинам вводилась транексамовая кислота в средней дозе  $2,6 \pm 0,84$  г (от 1,5 г до 4 г) внутривенно. Суммарная дозировка складывалась из профилактической дозы и дозы, использованной в лечебных целях. Во многих исследованиях показано, что использование ингибиторов фибринолиза необходимо для подавления избыточного фибринолиза и предотвращения прогрессирования внутрисосудистого свертывания крови, антиагрегантного действия [18, 19].

Отдельно следует сказать об использовании гемостатических препаратов направленного действия, каким является рекомбинантный активированный VII фактор коагуляции (rFVIIa), который стал использоваться в акушерской практике при развитии рефрактерных массивных кровотечений. Его применение показало снижение объема переливаемых компонентов крови и частоты выполнения гистерэктомии [20, 21]. В настоящее время введение rFVIIa при жизниугрожающих акушерских кровотечениях регламентировано рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, Европейской ассоциации анестезиологов-реаниматологов, Британского королевского колледжа акушеров и гинекологов

[22, 23]. В Российской Федерации – порядком оказания специализированной медицинской помощи МЗ РФ при кровотечении в послеродовом и послеродовом периоде, при кровотечении в связи с предлежанием плаценты, а также методическими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов, клиническим протоколом «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях» [6, 24]. В данной группе пациенток с предлежанием и врастанием плаценты rFVIIa (Коагил VII) вводился четырем пациенткам: трем из группы 1 и одной из группы 2 из расчета 90 мкг/кг, в среднем введено  $6,8 \pm 1,3$  мг при развитии гипокоагуляции, при рефрактерной к проводимой терапии СЗП и ингибиторами фибринолиза кровопотери. Объем кровопотери у этих женщин в среднем составил  $2345,6 \pm 1146$  мл. После введения rFVIIa (Коагил VII) отмечено значительное уменьшение скорости и объема кровотечения. Это позволило выполнить всем четырем пациенткам органосохраняющую операцию.

При оценке показателей «красной крови» у всех пациенток в зависимости от предложенной методики гемостаза, при проведении адекватной и своевременной инфузионной и трансфузионной терапии при оперативном вмешательстве выявлена достаточно высокая эффективность предложенных методик, особенно в 3-й группе пациенток с комплексным компрессионным гемостазом. В таблице 2 представлена разница в показателях уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита до и после операции в зависимости от метода гемостаза.

Частота выполнения гистерэктомии была выполнена в первой группе у одной пациентки (5,88%), во второй группе – у трех (16,67%), в третьей группе – у одной (4,55%) пациентки ( $p = 0,3552$ ). Показанием к немедленной гистерэктомии у женщины с перевязкой ВПА (1-я группа) послужило полное врастание и предлежание плаценты по передней, задней стенкам, глубоко пенетрирующее шейку матки. Во втором случае у пациентки с временной окклюзией ОПА (2-я группа) явилось массивное кровотечение на фоне стойкой атонии матки. Отсроченная гистерэктомия выполнена у трех женщин: 1 – раннее послеоперационное кровотечение у женщины 2-й группы, 1 – в связи с внутрибрюшным кровотечением

● **Таблица 2.** Изменения показателей эритроцитов, гемоглобина и гематокрита у пациенток исследуемых групп после оперативного родоразрешения по отношению к исходным данным

● **Table 2.** Changes in erythrocyte, hemoglobin and hematocrit levels against the baseline data in patients of studied groups following surgical delivery

Показатели	Группа 1 Перевязка ВПА (n = 16)	Группа 2 Временная окклюзия ОПА (n = 18)	Группа 3 Комплексный компрессионный гемостаз (n = 22)	p-value
Гемоглобин, г/л	-17 [-42;3]	-49 [-1,2;2,5]	-6 [-67;32]	0,2660
Эритроциты $\times 10^{12}/\text{л}$	-0,54 [-1,22;0,28]	-0,44 [-1,47;-0,03]	-0,26 [-2,22;1,21]	0,3589
Гематокрит	-0,06 [-0,13;0,0]	-0,06 [-0,15;0,01]	-0,03 [-0,19;0,11]	0,1965

Данные представлены медианой и перцентилями Me [0%; 100%] ANOVA для сравнения непрерывных данных.

у пациентки 2-й группы, 1 – позднее послеоперационное кровотечение у пациентки 3-й группы.

В послеоперационном периоде всем пациенткам проводилась антианемическая терапия препаратами железа, двум родильницам также переливались донорские компоненты крови в объеме 480 мл и 1350 мл соответственно. Все пациентки выписаны домой в удовлетворительном состоянии на  $7,9 \pm 1,8$  сутки. Ранее также было показано, что при врастании плаценты длительность пребывания в стационаре после операции более длительная и составляет более 8 суток [25].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, беременные с врастанием плаценты представляют группу высокого риска по развитию массивного кровотечения, послеоперационных осложнений. Вопрос о проведении органосохраняющей операции в значительной мере определяется степенью врастания и техническими возможностями проведения метропластики, опытом и подготовленностью междисциплинарной операционной бригады. Особую роль играет применение различных методик МКП, которые включают рациональную терапию предоперационной и послеоперационной анемии современными препаратами железа, рациональную хирургическую тактику, аутотрансфузию эритроцитов, использование современных гемостатических средств и инфузионных сред, своевременную заготовку и переливание качественных компонентов донорской крови. В данной группе у 40% женщин перед операцией проводилась антианемическая терапия с применением внутривенного препарата железа. Доказано, что терапия внутривенными препаратами железа сопровождается значительным снижением риска необходимости пере-

ливания аллогенных эритроцитов [10, 26]. Врачи должны рассматривать предоперационную анемию и дефицит железа как показание к специальному периоперационному уходу, который продолжается от момента принятия решения об оперативном вмешательстве до полного выздоровления после операции. Во время оперативного вмешательства проводились мероприятия, направленные на уменьшение кровопотери, анемии, гипоксии: предложены различные модификации оперативной техники кесарева сечения, хирургического гемостаза с наложением компрессионных турникетов. Были перелиты достаточные объемы инфузионных сред, свежезамороженной плазмы, аутоэрритроцитов и эритроцитодержащих компонентов донорской крови. Во время оперативного вмешательства вводилась транексамовая кислота из расчета 15 мг/кг массы. Доказано, что применение транексамовой кислоты для профилактики и терапии акушерских кровотечений уменьшает объем и длительность кровопотери и снижает потребность в гемотрансфузиях. При рефрактерных кровотечениях назначение фактора rFVIIa позволяет значительно сократить объемы кровотечения, выполнить органосохраняющую тактику. Концепция МКП в нашей стране очень быстро развивается и имеет очень много сторонников среди врачей различных специальностей. Преимущества МКП бесспорны, учитывая дефицит донорских компонентов крови, риски передачи гемотрансмиссивных заболеваний, высокую стоимость переливания компонентов крови. Использование МКП со всеми ее составляющими при ведении беременности и родов при врастании плаценты с использованием современных технологий, с мультидисциплинарным подходом к данной проблеме позволяют реализовать органосохраняющую тактику фактически у 91% женщин.

Поступила/Received 01.03.2019



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Say L. et al. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. *Lancet Glob. Heal.* 2014;2(6): 323–333.
2. Baldwin H.J., Patterson J.A., Nippita T.A., Torvaldsen S., Ibiebele I., Simpson J.M. Maternal and neonatal outcomes following abnormally invasive placentas: a population-based record linkage study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(11): 1373-1381.
3. Radnia N., Manouchehrian N., Shayan A., Shirmohamadi N., Eskandarloo T., Otogar M. Frequency and causes of emergency hysterectomy along with vaginal delivery and caesarean section in Hamadan, Iran. *Electron Physician.* 2017; 6:4643-4647.
4. Blood Matters Program, Department of Health, Victoria, Australia. 2015. Доступно по адресу [http://www.health.vic.gov.au/bloodmatters/tools/management.htm](http://www.health.vic.gov.au/bloodmatters/tools/)
5. Meybohm P., Froessler B., Goodnough L.T. et al. Simplified International Recommendations for the Implementation of Patient Blood Management" (SIR4PBM). *Perioperative Medicine.* 2017;6(1): doi: 10.1186/s13741-017-0061-8. PMID28331607.
6. Приказ МЗ РФ № 572н от 12.11.2012 «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. 572н «On Approval of the Procedure for Providing Medical Care in the Profile «Obstetrics and Gynecology (with the exception of the use of assisted reproductive technologies)» of November 12, 2012.] (In Russ.).
7. Буштырев А.В. Предикция и профилактика акушерских кровотечений при аномалиях плацентации. Санкт-Петербург, 2017. 149 с. [Bushtyrev A.V. Prediction and prevention of obstetric hemorrhage in placental abnormalities. St. Petersburg, 2017. 149 p.] (In Russ.).
8. Eshkoli T., Weintraub A.Y., Sergienko R., Sheiner E. Placenta accreta: Risk factors, perinatal outcomes, and consequences for subsequent births. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013;208(3):219-221.
9. Fitzpatrick K.E., Sellers S., Spark P., Kurinczuk J.J., Brocklehurst P., Knight M. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study. *PLoS ON.* 2012;7(12).
10. Mu-noz M., Acheson G., Auerbach M., Besser M., Habler O., Kehlet H., Liumentrino G.M., Lasocki S., Meybohm P., Rao Baikady R., Richards T., Shander A., So-Osman C., Spahnard D.R., Klein A.A. Consensus Statement International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017;72:233–247.
11. Nishida R., Yamada T., Akashi R., Kojima T., Ishikawa S., Takeda M., Morikawa M., Yamada T., Minakami H. Usefulness of transverse fundal incision method of cesarean section for women with placentas widely covering the entire anterior uterine wall. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2013;39(1):91–95.
12. Латышкевич О.А. Врастание плаценты у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения. Органосохраняющие операции. М., 2015. 133 с. [Latyshkevich O.A. Placenta accreta in patients with uterine scar after cesarean section. Organ-saving surgery. M., 2015. 133 p.] (In Russ.).
13. Гурьянов В.А., Пырегов А.В., Гельфанд Б.Р., Куликов А.В. Анестезия в акушерстве.

- Анетезиология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. А.А. Бунятиана, В.М. Мизикова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015: 444-464. [Guryanov V.A., Pyregov A.V., Gelfand B.R., Kulikov A.V. Anesthesia in obstetrics. Anesthesiology. National guidelines. Brief edition. Under the editorship of A.A. Bunyatyan, V.M. Mizikova. M.: GEOTAR-Media, 2015: 444-464.] (In Russ).
14. Kramer M.S., Berg C., Abenhaim H., Dahhou M., Rouleau J. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209(5): 449.
15. Panigrahi A.K., Yeaton-Massey A., Bakhtary S., Andrews J., Lyell D.J., Butwick A.J., Goodnough L.T. A Standardized Approach for Transfusion Medicine Support in Patients with Morbidly Adherent Placenta. *Anesth Analg.* 2017 T. 125; 2: 603–608c.
16. Kume K1, M Tsutsumi Y, Soga T, Sakai Y, Kambe N, Kawanishi R, Hamaguchi E, Kawahara T, Kasai A, Nakaji Y, T Horikawa Y, Nakayama S, Kaji T, Irahara M, Tanaka K. A case of placenta percreta with massive hemorrhage during cesarean section. *J Med Invest.* 2014; 61(1-2): 208-12.
17. Сухих Г.Т., Федорова Т.А., Рогачевский О.В., Фотеева Т.С., Стрельникова Е.В., Бакуридзе Э.М., и др. Интраоперационная реинфузия аутологичных эритроцитов при абдоминальном родоразрешении. (Медицинская технология, регистр. №2009/329). М., 2009. 12 с. [Sukhikh G.T., Fedorova T.A., Rogachevsky O.V., Foteeva T.S., Strelnikova E.V., Bakuridze E.M., et al. Intraoperative reinfusion of autologous erythrocytes during abdominal delivery. (Medical technology, register. No. 2009/329). M., 2009. 12 p.] (In Russ).
18. Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., Albaladejo P., Aldecoa C., Barauskas G., De Robertis Ed., Faraoni D., Filipescu D.C. et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2017; 34: 332–395.
19. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017; 389: 2105-2116.
20. Huber A.W., Raio L., Alberio L. et al. Recombinant human factor VIIa prevents hysterectomy in severe postpartum hemorrhage: single center study. *J Perinat Med.* 2011; 40(1): 43-49.
21. Kobayashi T., Nakabayashi M., Yoshioka A. et al. Recombinant activated factor VII (rFVIIa/ NovoSeven®) in the management of severe postpartum haemorrhage: initial report of a multicentre case series in Japan. *Int J Hematol.* 2012; 95(1): 57-63.
22. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Dept. of Reproductive Health and Research, WHO. 2013. 41 p.
23. Royal college of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline No. 52. 2009; (Minor revisions November 2009 and April 2011). 24 p.
24. Клинический протокол «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях» МЗ РФ от 29.05.2014 № 15-4/10/2-3881. [Clinical protocol "Algorithm for prevention, treatment and management of obstetric hemorrhage" of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 15-4/10/2-3881 of May 29, 2014.] (In Russ).
25. Латышкевич О.А. Врастание плаценты у пациенток с рубцом на матке после операции кесарева сечения. Органосохраняющие операции. Автографат дис...на соискание уч. степени к.м.н. 2015, 22 с. [Latyshevich O.A. Placenta accreta in patients with uterine scar after cesarean section. Organ-saving surgery. Extended abstract of Cand. Sci. (Med.) Dissertation 2015, 22 p.] (In Russ).
26. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Адамян Л.В. и др. Кровесберегающие технологии в акушерской практике. Клинические рекомендации (протокол). М.: Минздрав России, 2014. 25 с. [Sukhikh G.T., Serov V.N., Adamyan L.V., et al. Blood-saving technologies in obstetric practice. Clinical guidelines (protocol). M.: Ministry of Health of Russia, 2014. 25 p.] (In Russ).

# Подготовка кишечника к колоноскопии женщин с патологией органов репродуктивной системы

Т.А. СТОЛЕТОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

## Информация об авторе

**Столетова Татьяна Алексеевна** – врач-эндоскопист хирургического отделения отдела оперативной гинекологии и общей хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (969) 047-40-44; e-mail: endome2018@yandex.ru

## РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность применения препарата Пикопреп для подготовки ободочной кишки к колоноскопии у женщин с патологией органов малого таза. Материалы и методы: за период с января 2018 года по декабрь 2018 года в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. ак. В.И. Кулакова» МЗ РФ в хирургическом отделении отдела оперативной гинекологии и общей хирургии было выполнено 873 диагностические видеоколоноскопии женщинам репродуктивного возраста (от 23 до 41 года). При подготовке к исследованию применялись препараты макрогола и Пикопреп. Из общего числа выполненных колоноскопий 512 (58,7%) были выполнены после подготовки ободочной кишки препаратом Пикопреп. Результаты: качество подготовки толстой кишки препаратом Пикопреп: отличное – 168 (32,7%), хорошее – 275 (53,7%), удовлетворительное – 66 (13%), неудовлетворительное – 3 (0,6%). Заключение: эффективность препарата Пикопреп не отличается от качества подготовки с применением альтернативных препаратов макрогола, но значительно превосходит их по переносимости пациентками.

**Ключевые слова:** видеоколоноскопия, Пикопреп, подготовка ободочной кишки

**Для цитирования:** Столетова Т.А. Подготовка кишечника к колоноскопии женщин с патологией органов репродуктивной системы. Медицинский совет. 2019; 7: 142-146. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-142-146>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

# Preparation of the intestine for colonoscopy of women with reproductive system pathology

Tatyana A. STOLETOVA

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, 4 Oparina St.

## Author information

Stoletova Tatyana Alekseevna - Endoscopist of the Surgical Department of the Department of Operational Gynecology and General Surgery of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (969) 047-40-44; e-mail: endome2018@yandex.ru

## ABSTRACT

Aim: to evaluate the efficacy of Picoprep for colonoscopy preparation in women with pelvic pathology. Patients and methods: during the period from January 2018 to December 2018 in the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I.Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 873 diagnostic video-colonoscopies were performed on women of reproductive age (from 23 to 41 years of age) in the surgical department of the Department of Operational Gynecology and General Surgery. Macrogol and Picoprep were used in preparation for the study. 512 (58.7%) of the total number of performed colonoscopies were performed after colon preparation with Picoprep. Results: quality of colon preparation with Picoprep: excellent – 168 (32.7%), good – 275 (53.7%), satisfactory – 66 (13%), unsatisfactory – 3 (0.6%). Conclusion: The effectiveness of Picoprep does not differ from the quality of preparation with the use of alternative preparations of Macrogol, but significantly exceeds them in tolerability by patients.

**Keywords:** video colonoscopy, Picoprep, colon preparation

**For citing:** Stoletova T.A. Preparation of the intestine for colonoscopy of women with reproductive system pathology. Meditsinsky Sovet. 2019; 7: 142-146. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-142-146>.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.

**E**жегодный рост числа заболеваний толстой кишки, отмеченный в последнее десятилетие, делает проблему их диагностики одной из ведущих в современной медицине [1]. В целом болезни толстой кишки встречаются приблизительно с равной частотой как у мужчин, так и у женщин (8,7% и 11,1%, соответственно). При наличии гинекологической патологии выявляемость заболеваний толстой кишки у женщин достоверно увеличивается (в 1,5 раза выше среднего показателя). Ввиду чего считаем целесообразным проводить первичную высококачественную диагностическую видеоколоноскопию всем женщинам, достигшим 40 лет и старше, находящимся на стационарном лечении в отделении гинекологии независимо от того, предъявляют они жалобы, специфичные для поражения толстой кишки, или нет.

Особое внимание следует уделять пациенткам с отягощенным онкоанамнезом по ЖКТ. Абсолютным показанием к проведению диагностической колоноскопии является наличие эндометриоза, а также доброкачественные и злокачественные новообразования матки и придатков, так как до оперативного вмешательства очень важно исключить вовлечение толстой кишки в патологический процесс, исходящий из органов малого таза, что влечет за собой изменение объема хирургического лечения. Важную роль в ее решении играет колоноскопия – высокинформативный инструментальный метод визуальной ревизии толстой кишки. Залог успеха проведения информативного исследования – это адекватная подготовка ободочной кишки.

Адекватная подготовка пациентки к колоноскопии – одно из условий, которое обеспечивает высокую диагностическую информативность метода и его безопасность.

Профессор П.Л. Щербаков назвал основные требования, которым должен отвечать «идеальный препарат» для очищения кишечника перед исследованием [2]:

- не оставлять остатков (жидких и твердых) в просвете кишки;
- не взаимодействовать со стенкой кишечника;
- иметь короткое время действия и опорожнения;
- быть хорошо переносимым, безопасным и простым для использования, в том числе в домашних условиях;
- не оказывать влияние на водно-электролитный баланс.

Большинство специалистов единодушно дополнили вышеописанный список следующими требованиями [3]:

- не давать искажений эндоскопического изображения (цвета, очертаний, отражения);
- не ограничивать применение витальных красителей или других средств эндоскопической диагностики и лечения;
- не оказывать повреждающего действия на эндоскопическое оборудование;
- быть недорогим.

Учитывая специфику исследования, она складывается из двух составных частей: общей и местной подготовки пациента.

Общая подготовка включается комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на коррекцию выявленных при клиническом обследовании нарушений и стабилизацию общего состояния пациента. Наряду с этим, перед плановой колоноскопией обязательно проводится

серологическое исследование крови для исключения таких инфекционных заболеваний, как гепатиты В и С, сифилис, ВИЧ-инфекция. При необходимости возможно выполнение дополнительных анализов (тромбоциты, коагулограмма и т.д.).

Местная подготовка направлена на эвакуацию содержимого толстой кишки. Для ее проведения используются различные способы механического удаления фекалий из просвета кишки в сочетании с отмыванием слизистой оболочки от имеющихся наложений. В настоящее время с этой целью наиболее часто применяются:

- стандартный способ подготовки толстой кишки,
- лаваж кишечника.

В зависимости от состава выделяют следующие виды лаваж-растворов:

- солевые растворы электролитов;
- раствор маннитола;
- препараты водорастворимых полимеров (ПЭО-400, ПЭО-1500);
- комплексные растворы полимеров и электролитов.

Применение данного способа подготовки обеспечивает адекватную эвакуацию содержимого толстой кишки в 90–92% случаев, что в сочетании с простотой, комфортностью и низким уровнем побочных эффектов делает его, безусловно, приоритетным [4].

## НАУЧНЫЕ ДАННЫЕ

В соответствии с данными метаанализа 25 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивавших эффективность натрия пикосульфата и цитрата магния с растворами ПЭГ в подготовке к колоноскопии, результаты различных исследований варьируются [5]. В 14 исследованиях натрия пикосульфат и цитрат магния продемонстрировали аналогичную растворам ПЭГ эффективность, в 6 исследованиях натрия пикосульфат был менее эффективен и в 5 более эффективен. Суммирующим выводом данного обзора явилось то, что натрия пикосульфат и цитрат магния продемонстрировали лучшую переносимость, при этом эффективность очищения толстой кишки не превосходит такового при подготовке ПЭГ [5].

В исследовании, проведенном V. Којеску с соавт. [6], натрия пикосульфат и цитрат магния сравнивались с раздельным режимом полиэтиленгликоля (3+1) и полнообъемным (4 л) режимом полиэтиленгликоля вечером накануне исследования. Удовлетворительное качество подготовки кишки (по шкале Арончик 1 и 2) наблюдалось значительно чаще при применении раздельных доз препаратов с преимуществом по качеству подготовки у полиэтиленгликоля:

- 3 литра приготовленного раствора полиэтиленгликоля – первая доза двухэтапной схемы подготовки + 1 литр приготовленного раствора полиэтиленгликоля – вторая доза двухэтапной схемы подготовки, 87,3%;
- 150 мл приготовленного раствора натрия пикосульфата и цитрата магния и 2 л разрешенной жидкости – первая доза двухэтапной схемы подготовки + 150 мл приготовленного раствора натрия пикосульфата и цитрата магния и 2 л разрешенной жидкости – вторая доза двухэтапной схемы подготовки, 81,6%,

- 4 литра приготовленного раствора полиэтиленгликоля – одноэтапная схема подготовки, 73% ( $p = 0,024$ ).

Для одобрения подготовки натрия пикосульфата и цитрата магния FDA в США было проведено 2 клинических исследования 3-й фазы. В одном исследовании натрия пикосульфата и цитрата магния (раздельный режим) сравнивали с ПЭГ 3350 в объеме 2 л с бисакодилом (10 мг) днем и вечером накануне колоноскопии. Натрия пикосульфата и цитрата магния продемонстрировали лучшие результаты по эффективности и переносимости, чем малообъемный ПЭГ с бисакодилом. При анализе этого исследования в рекомендациях ASGE подчеркивается, что именно раздельный режим приема натрия пикосульфата и цитрата магния мог повлиять на лучший результат подготовки пациентов. Кроме того, из данного исследования были исключены пациенты с запорами, а результат адекватной подготовки при применении натрия пикосульфата и цитрата магния составил 84% [7]. Второе исследование, сравнившее подготовку натрия пикосульфата и цитрата магния с макроголом 3350 в объеме 2 л с бисакодилом (10 мг) с применением обеих схем накануне колоноскопии, не показало преимущества в эффективности натрия пикосульфата и цитрата магния по сравнению с ПЭГ 3350 2 л с бисакодилом (10 мг) [8]. В этом исследовании адекватная подготовка при применении натрия пикосульфата и цитрата магния была достигнута в 83%.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с января 2018 года по декабрь 2018 года в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. ак. В.И. Кулакова» МЗ РФ в хирургическом отделении отдела оперативной гинекологии и общей хирургии было выполнено 873 диагностических видеоколоноскопии женщинам reproductive возраста (от 23 до 41 года). Из общего числа выполненных колоноскопий 513 (58,7%) были выполнены после подготовки ободочной кишки препаратом Пикопреп.

Натрия пикосульфат и цитрат магния – препарат Пикопреп (Р № ЛП-002537) – порошок шипучий для приготовления раствора.

Один пакетик содержит: лимонная кислота безводная 12 г, магния оксид – 3,5 г, пикосульфат натрия моногидрат – 10,0 мг; вспомогательные вещества: калия гидрокарбонат – 0,5 г, натрия сахарината дигидрат – 0,06 г, ароматизатор апельсиновый (содержит сухой экстракт апельсина), лактоза, ксантиновая камедь, аскорбиновая кислота и бутилгидроксианизол (Е320) – 0,06 г.

Действующими компонентами препарата являются натрия пикосульфат, оказывающий местное слабительное действие в толстой кишке и цитрат магния. Активная форма натрия пикосульфата, образующаяся путем гидролиза под влиянием кишечных микроорганизмов, непосредственно возбуждает нервные структуры кишечной стенки, в результате ускоряется продвижение кишечного содержимого, уменьшается всасывание электролитов и воды. Цитрат магния образуется из лимонной кислоты и магния оксида при растворении порошка и действует как осмотическое слабительное за счет удерживания воды в толстой кишке.

Очищение кишечника происходит вследствие мощного вымывающего эффекта – результата комбинации осмотического действия со стимуляцией перистальтики.

Пикопреп зарегистрирован в Российской Федерации в 2015 году [3].

Способ подготовки к колоноскопии: за 1–2 дня рекомендуется бесшлаковая диета, соблюдение адекватного питьевого режима [1].

Выделяют одноэтапную и двухэтапную схему подготовки в зависимости от времени, на которое назначено исследование. При выполнении исследования в первой половине дня (до 12:00) назначается одноэтапная вечерняя схема подготовки, если исследование выполняется во второй половине дня (после 12:00), предпочтительна двухэтапная схема подготовки.

Для подготовки кишки к колоноскопии разработаны 2 удобные схемы:

- 300 мл раствора препарата (содержимое каждого из пакетиков поочередно развести в 150 мл кипяченой воды) + 2 л разрешенных жидкостей дробно в течение 2–3 часов (предпочтительно минеральная негазированная вода или охлажденная кипяченая вода)
- по 150 мл раствора препарата (развести содержимое каждого из пакетиков поочередно накануне вечером и утром в день исследования) + 2 л разрешенной жидкости дробно (в среднем по 1 л вечером и утром);
- несмотря на существование большого количества разнообразных шкал, как отечественных, так и зарубежных, на данный момент ни одна из них не выиграла «состязание» за явным преимуществом. По мнению Российского эндоскопического общества (РЭнДО), для практических целей повседневной клинической практики лучше всего подходит хорошо валидированная (хотя и не идеальная, как и все другие) Бостонская шкала (The Boston Bowel Preparation Scale – BBPS) (рис.) [3].

**Рисунок.** Бостонская шкала оценки качества подготовки толстой кишки

**Picture.** Boston scale of assessment of the quality of preparation of the large intestine

Баллы	Описание
3	Слизистая оцениваемого отдела толстой кишки хорошо видна на всем протяжении, отсутствуют даже незначительные остатки кишечного содержимого и непрозрачной/окрашенной жидкости
2	Небольшое количество окрашенного содержимого и остатков кишечного содержимого и/или непрозрачной жидкости, но слизистая оцениваемого отдела толстой кишки хорошо видна
1	Видна только часть слизистой оболочки оцениваемого отдела толстой кишки, но другие участки слизистой оболочки этого отдела кишки видны плохо из-за наличия окрашенного содержимого, остаточного кишечного содержимого и/или непрозрачной жидкости
0	Оцениваемый отдел кишки не подготовлен к исследованию. Осмотреть слизистую оболочку нельзя, так как ее невозможно отмыть от плотного кишечного содержимого

В Бостонской шкале использована 4-балльная система оценки, применяемая к каждому из трех отделов толстой кишки [9]:

- включающей слепую и восходящую ободочную кишку;
- включающей печеночный и селезеночный изгибы;
- включающей нисходящую, сигмовидную и прямую кишку.

Каждому из отделов выставляется оценка в диапазоне от 0 до 3. Таким образом, максимальная оценка для всей толстой кишки составляет 9 баллов, что соответствует идеальному качеству визуализации всех отделов толстой кишки [9].

В России обычно используется более простая обобщенная оценка подготовки толстой кишки к колоноскопии, которая не разграничивает кишку на сегменты [10].

Аналогично Бостонской шкале подготовка оценивается следующим образом:

- **Отличная подготовка.** Слизистая оболочка толстой кишки хорошо видна. Нет остаточных наложений, мелких фрагментов кишечного содержимого или непрозрачной жидкости.
- **Хорошая подготовка.** На стенках толстой кишки имеется незначительное количество остаточных наложений, мелких фрагментов кишечного содержимого и/или непрозрачного жидкого кишечного содержимого, которые эвакуируются отсосом и смываются водой. После очистки слизистая оболочка хорошо видна.
- **Плохая подготовка.** Слизистая оболочка толстой кишки видна частично из-за окрашивания, остаточного плотного кишечного содержимого и/или непрозрачного жидкого кишечного содержимого.
- **Неудовлетворительная подготовка.** В просвете кишки в большом количестве жидкое и плотное кишечное содержимое, не позволяющее осмотреть и отмыть слизистую оболочку.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В отделении оперативной гинекологии и хирургии находились женщины репродуктивного возраста с патологией органов малого таза, которым планировалось выполнение оперативного вмешательства. В комплекс предоперационного обследования была включена диагностическая видеоколоноскопия.

Показания к колоноскопии были следующими:

- генитальный и экстрагенитальный эндометриозу 415 (47,6%) женщин;
- образования яичников у 174 (19,9%) женщин;
- образования матки у 80 (9,2%) женщин;
- заболевания шейки матки у 76 (8,7%) женщин;
- пациентки с наличием в анамнезе полипов ЖКТ у 128 (14,6%) женщин.

Клиницисты (хирурги и гинекологи) ставили перед эндоскопистами задачу полноценного осмотра толстой кишки для исключения возможной первичной органической патологии или факта вовлечения в патологический процесс ободочной кишки, диагностику степени возможного сужения просвета и нарушения эвакуаторной функции кишки, а также возможность детализации степени инвазии в случае эндометриоза в стенку кишки. В случае любых патологических очагов необходим биопсийный материал для морфологической верификации.

При акцентированном сборе анамнеза были отмечены следующие психоэмоциональные нарушения у женщин:

- неустойчивое настроение, раздражительность, эмоциональная лабильность у 592 (67,8%) женщин;
- тревожность, фобии, бессонница у 164 (18,8%) женщин;
- ипохондрия, истерия, депрессия у 117 (13,4%) женщин.

Подавляющее большинство женщин – 637 (73%), страдающие эндометриозом и назначенные на диагностическую видеоколоноскопию, ранее уже подвергались оперативному лечению по поводу основного заболевания. Среди них 110 (17,3%) пациенток перенесли одно оперативное вмешательство, две операции были выполнены 29 (4,7%) пациенткам, объем операции ограничился диагностической лапароскопией и констатацией факта распространенного эндометриоза у 237 женщин (37,2%). И лишь 261 пациентка в анамнезе не имела оперативного вмешательства.

При подготовке женщин репродуктивного возраста к колоноскопии препаратами макрогола у 360 (41,3%) пациенток отмечали хорошую переносимость данными препаратами. Но у 513 (58,7%) женщин отмечали тошноту, рвоту во время приема препарата (вплоть до полной его непереносимости), ввиду чего они не могли выпить весь объем приготовленного раствора, что снижало качество подготовки, следовательно, и информативность исследования.

В целях улучшения переносимости подготовки к исследованию, повышения его информативности пациенткам с неадекватной подготовкой, а также тем, кто имел негативный опыт приема препаратов макрогола, назначался препарат Пикопреп.

● **Таблица 1.** Оценка качества подготовки кишки препаратом Пикопреп

● **Table 1.** Assessment of the quality of intestinal preparation with Picoprep

Степень оценки	Пикопреп	
	Абсолютное	%
Отличное	168	32,7%
Хорошее	275	53,7%
Удовлетворительное	66	13%
Неудовлетворительное	3	0,6%

Как показывают данные, приведенные в таблице 1, у 168 (32,7%) женщин после приема препарата Пикопреп качество подготовки ободочной кишки эндоскопистами было оценено отличным, слизистая на всем протяжении доступна визуализации, в просвете кишки отсутствует кишечное содержимое и промывные воды. 275 (53,7%) женщин, получавших препарат Пикопреп, добились хорошей подготовки ободочной кишки – в просвете сохранялось умеренное количество промывных вод и жидкое кишечное содержимое, что было эвакуировано через канал эндоскопа, после чего слизистая была доступна для адекватной эндоскопической оценки. У 69 (13,6%) женщин качество подготовки было неадекватным (суммарное

значение удовлетворительной и неудовлетворительной степени оценки, табл. 1), в просвете кишки сохранялись полуоформленные и оформленные кишечные массы, размыть и эвакуировать которые не представлялось возможным, что резко снижало информативность исследования, приводило к увеличению его длительности либо вовсе к отмене.

В указанный период наблюдения соотношение женщин, осмотренных в первой половине дня и во второй, практически не отличалось – 251 женщина к исследованию была подготовлена в 2 этапа, а 262 пациентки имели одноэтапную вечернюю схему подготовки. Наши клинические наблюдения, так же как и наблюдения отечественных и зарубежных коллег [11], показывают, что эффективность раздельного (split) режима подготовки препаратом Пикопреп обеспечивает более высокое качество подготовки толстой кишки по сравнению с приемом полной дозы препарата в вечерние часы дня накануне исследования.

**Таблица 2.** Эффективность оценки качества подготовки кишки в зависимости от схемы приема препарата Пикопреп

**Table 2.** Efficiency of assessment of the quality of intestinal preparation depending on the scheme of Picoprep drug intake

Степень оценки	Split-доза абс. (%)	Одноэтапная вечерняя подготовка абс. (%)
Отличное	202 (80,7%)	135 (51,7%)
Хорошее	40 (15,7%)	114 (43,3%)
Удовлетворительное	9 (3,6%)	10 (3,9%)
Неудовлетворительное	-	3 (1,1%)

Комментируя описанные значения (табл. 2), хотим отметить, что 202 (80,7%) женщины, получавшие раздельный режим приема раствора препарата, и 135 (51,7%) женщин с назначением одноэтапной вечерней схемы подготовки имели отличную подготовку кишки, в просвете которой отсутствовали даже незначительные остатки кишечного содержимого и промывные воды, слизистая была безуказированно чистой и доступна осмотру на всем протяжении. В просвете кишки 40 (15,7%) женщин, получавших split-дозу, и 114 (43,3%) женщин, выпивших раствор препарата одномоментно вечером, в день накануне исследования имелось незначительное количество промывных вод с органическими включениями. После размывания и эвакуации последних через канал эндоскопа слизистая также была доступна осмотру. Неадекватная подготовка, к которой мы относим суммарное значение удовлетворительной и неудовлетворительной, по данным таблицы 2, встретилась у 22 (8,6%) пациенток, у которых в просвете кишки имелись даже оформленные каловые массы, размыть и эвакуировать которые технически невозможно. Предполагаем, что недостаточная подготовка кишки может быть также связана с нарушением бесшлаковой диеты, наличием запоров и спаечного процесса в брюшной полости у обследованных пациенток.

Таким образом, эффективность приема раздельных доз натрия пикосульфата и цитрата магния для очищения толстой кишки перед колоноскопией превосходит

традиционный режим приема препарата. Также применение раздельного режима улучшает переносимость подготовки пациенток, повышая их желание повторить исследование с применением этой же схемы в будущем.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты наблюдений позволяют нам резюмировать, что эффективность препарата Пикопреп является схожей с таковой при применении препаратов макрогола, также используемых для подготовки к колоноскопии. Но его лучшая переносимость и другие потребительские свойства (приятные вкусовые качества, употребление несомненно меньшего количества раствора препарата) превосходят препараты макрогола, что положительно влияет на комплаенс у пациенток, соблюдение ими необходимого режима подготовки и улучшает степень оценки качества подготовки кишки к исследованию и позволяет рекомендовать его к более широкому использованию при подготовке к колоноскопии.



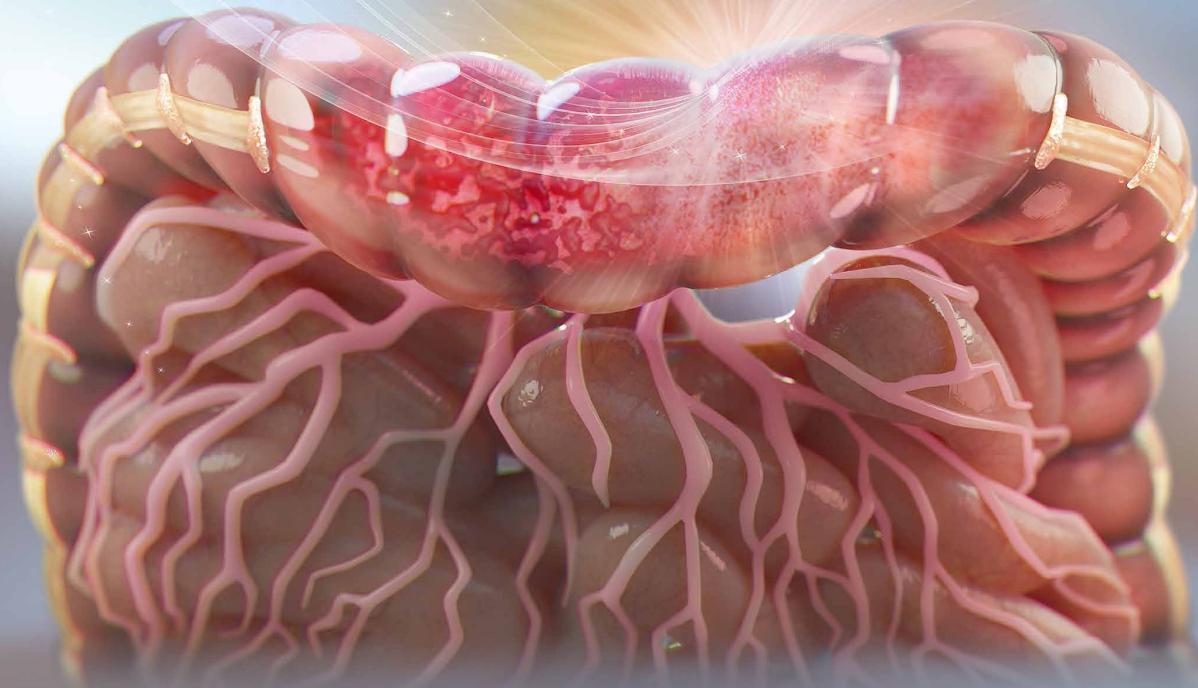
Поступила/Received 25.01.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Под редакцией чл.-корр. И.В. Поддубной. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 768 с.:ил. Онкология: Справочник практического врача. [Edited by I.V.Poddubnaya. M.: MEDPress-Inform, 2009. 768 p.:il. Oncology: Handbook of a Practitioner.] (In Russ).
- Филин А.В. Клиническая эндоскопия. 2016;2(48):27-29. [Filin A.V. Clinical endoscopy. 2016;2(48):27-29.] (In Russ).
- Рабочая группа РЭНДО – Москва, 2017. – 78с. Клинические рекомендации «Подготовка пациентов к эндоскопическому исследованию толстой кишки». [Russian Society for Digestive Endoscopy Working Group – Moscow, 2017. 3-е изд., перераб., доп.– 78р. Clinical recommendations «Preparing patients for endoscopic examination of the large intestine». Edition three, revised and supplemented.] (In Russ).
- Веселов В.В., Костенко Н.В., Васильченко А.В. Сравнительный анализ методов подготовки толстой кишки к колоноскопии. *Колопроктология*. 2010;4(34):8-12. [Veselov V.V., Kostenko N.V., Vasilchenko A.V. Comparative analysis of colon preparation methods for colonoscopy. Coloproctology. 2010;4(34):8-12.] (In Russ).
- Jin Z., Lu Y., Zhou Y., Gong B. Systematic review and meta-analysis: sodium picosulfate/magnesium citrate vs. polyethylene glycol for colonoscopy preparation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72:523-532.
- Kojecky V., Dolina J., Kianiak C., et al. A single or split dose picosulfate/magnesium citrate before colonoscopy: Comparison regarding tolerance and efficacy with polyethylene glycol/A randomized trial. *J Gastrointest Liver Dis*. 2014;23:141-146.
- Saltzman J.R., Cash B.D. et al. Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 2015;81(4):781-793.
- Katz P.O., Rex D.K., Epstein M. et al. A dual-action, low-volum bowel cleanser administered the day before colonoscopy: results from the SEE CLEAR II study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:401-9.
- Lai E.J., Calderwood A.H., Doros G. et al. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest. Endosc.* 2009;69(3 Pt.2):620-625.
- Субботин А.М., Кузин М.Н., Ефимова Е.И., Мухин А.С. Стандартизация эндоскопической терминологии «Оформление протокола диагностической эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии» (на основе МСТ 3.0 гастроинтестинальной эндоскопии), учебно-методическое пособие, 3-е изд. ФГБОУ ВО НижГМа Минздрава России, 2017. 110 с. [Subbotin A.M., Kuzin M.N., Efimova E.I., Mukhin A.S. Standardization of endoscopic terminology design of the protocol of diagnostic esophagogastrroduodenoscopy and colonoscopy (on the basis of MST 3.0 of gastrointestinal endoscopy), educational-methodical manual, 3rd edition. FSBEI of HE Nizhny Novgorod State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2017. 110 p.] (In Russ).
- Flemming J.A., Vanner S.J., Hookey L.S. Split-dose picosulfate, magnesium oxide, and citric acid solution markedly enhances colon cleansing before colonoscopy: a randomized, controlled trial. *Gastrointest. Endosc.* 2012;759(3):537-544.



## Пикопреп – комфорт и легкость в эффективной очистке кишечника\*



### Краткая информация о препарате Пикопреп®

Регистрационный номер: ЛП-002537. Торговое наименование препарата: Пикопреп®. Лекарственная форма: порошок шипучий для приготовления раствора для приема внутрь. Состав. Один пакетик содержит: действующие вещества: лимонная кислота безводная 12,0 г, магния оксид 3,5 г, пикосульфат натрия моногидрат 10,0 мг; вспомогательные вещества: калия гидрокарбонат 0,5 г, натрия сахарината дигидрат 0,06 г, ароматизатор апельсиновый 0,06 г. Показания к применению: очищение кишечника перед проведением рентгенологических или эндоскопических (колоноскопия) исследований и хирургических манипуляций у взрослых и детей с 1 года. Препарат не применяется как регулярное слабительное средство! Противопоказания: повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата, хроническая сердечная недостаточность, дегидратация, слабость моторики желудка, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, токсический колит, токсический мегаколон, кишечная непроходимость, тошнота и рвота, тяжелые нарушения функции почек, рабдомиолиз, гипермагниемия, острые хирургические абдоминальные состояния: острый аппендицит, диагностированная или подозреваемая обструкция или перфорация желудочно-кишечного тракта, воспалительные заболевания кишечника в стадии обострения, непереносимость лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция, тяжелые нарушения (снижение) функции почек, детский возраст до 1 года. Полный перечень ограничений и информации по применению при беременности и в период грудного вскармливания содержится в инструкции по применению препарата. Способ применения и дозы: для приема внутрь. Для взрослых и детей старше 9 лет: содержимое одного саше растворить в стакане воды (приблизительно 150 мл), размешивать 2-3 минуты до получения раствора со слабым апельсиновым ароматом, в случае нагревания охладить до приемлемой температуры и выпить. Если процедура назначена на первую половину дня: содержимое первого пакетика принимают после обеда или ранним вечером (16-18 ч), запивая не менее чем 5 стаканами по 250 мл воды или прозрачной жидкости (вода, негазированные безалкогольные напитки, чай, кофе, фруктовый сок без мякоти) в течение нескольких часов. Содержимое второго пакетика принимают на ночь (22-24 ч), запивая не менее чем 3 стаканами по 250 мл воды в течение нескольких часов. Последний стакан можно выпить не позднее чем за 2 часа до процедуры. Если процедура назначена на вторую половину дня: содержимое первого пакетика принимают вечером (в 17-21 ч) в день, предшествующий процедуре, запивая не менее чем 5 стаканами по 250 мл воды или прозрачной жидкости в течение нескольких часов. Содержимое второго пакетика принимают утром (за 5-9 ч до процедуры), запивая не менее чем 3 стаканами по 250 мл воды или прозрачной жидкости в течение нескольких часов. Последний стакан можно выпить не позднее чем за 2 часа до процедуры. Дети от 1 года до 9 лет: подготовка и дозирование раствора препарата производится при помощи прилагаемой мерной ложки. Детальный режим приготовления и дозирования раствора у детей от 1 года до 9 лет, а также применения препарата в особых клинических случаях содержится в инструкции по применению препарата. Побочное действие. Наиболее часто: тошнота, головная боль, рвота. Полный перечень побочных эффектов, взаимодействий с другими лекарственными средствами и особых указаний содержится в инструкции по применению препарата. Срок годности: 3 года. Использовать сразу же после вскрытия пакетика. Вскрытый, но неиспользованный пакетик подлежит уничтожению. Условия отпуска: без рецепта. Держатель регистрационного удостоверения: Ферринг Арднеймиттель ГмбХ, Киль, Германия. С претензиями обращаться по адресу: 115054, г. Москва, Космодамянская наб., 52 стр. 4. Тел: (495) 287 0343; факс: (495) 287 0342. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Пикопреп®.

\*Katz PO, et al. Am J Gastroenterol. 2013;108(3):401-409.

GASTRO/PICOPREP/9/2019



ООО «НоваМедика»  
РФ, 125196, г. Москва, 2-я Брестская ул., д. 8  
Бизнес-центр «Панорама»  
Тел./факс: +7 (495) 230 02 90  
E-mail: novamedica@novamedica.com  
www.novamedica.com



ООО «ФЕРРИНГ ФАРМАСЕТИКАЛЗ»  
115054, Москва, Космодамянская наб., д. 52, стр. 4,  
БЦ «Риверсайд Тауэрз»  
Тел.: (495) 287 0343, факс: (495) 287 0342  
E-mail: info@ferring.ru, www.ferring.ru

# Терапия железодефицитной анемии у пациенток гинекологического профиля

**В.Е. ЖОРОВА**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

## Информация об авторе:

**Жорова Вероника Евгеньевна** – студентка 5-го курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(905) 782-92-12; e-mail: Veronika-Zhorova@mail.ru

## РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены показания к применению железа карбоксимальтозата, особенности его строения, эффективность и безопасность использования при различных гинекологических заболеваниях, доказанные на основании метаанализа рандомизированных клинических исследований.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, миома матки, внутривенные препараты железа, дефицит железа, анемия

**Для цитирования:** Жорова В.Е. Терапия железодефицитной анемии у пациенток гинекологического профиля. *Медицинский совет*. 2019; 7: 148-152. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-148-152>.

# Therapy of iron-deficiency anemia in gynecological patients

**Veronika E. ZHOROVA**

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia, p. 2

## Author information:

**Zhorova Veronika Evgenievna** - 5th year student of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7(905) 782-92-12; e-mail: Veronika-Zhorova@mail.ru

## ABSTRACT

The article considers the indications for the use of iron carboxymaltosate, peculiarities of its structure, efficiency and safety of its use in various gynecological diseases, proved on the basis of meta-analysis of randomized clinical studies.

**Keywords:** iron-deficiency anemia, uterine myoma, intravenous iron preparations, iron deficiency, anemia

**For citing:** Zhorova V.E. Therapy of iron-deficiency anemia in gynecological patients. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 7: 148-152. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-148-152>.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.

**Ж**елезодефицитное состояние, или недостаточность железа, определяется как дефицит общего железа, обусловленный несоответствием между его поступлением в организм 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) еже-

дневно 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 организме 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].

Анемия – одно из наиболее часто встречаемых состояний у пациенток с гинекологическими заболеваниями.

По мнению ряда авторов, практически все гинекологические заболевания сопровождаются развитием реакции системного воспалительного ответа, что приводит к выработке гепсидина, гормона, который образуется в печени, взаимодействует с ферропортином (белком, осуществляющим транспорт железа) и подавляет всасывание железа в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и тем самым способствует развитию анемии [3, 4]. Повышение уровня гепсидина, отмечающееся при воспалении, считают основной причиной анемии хронических заболеваний.

Также ранее показано, что для значительного большинства женщин, подлежащих хирургическому лечению, характерно состояние т. н. скрытой анемии ввиду олигогипоксемической нормо- или гиповолемии, степень выраженности которой зависит от клинического течения заболевания и выраженности сопутствующей патологической менструальной кровопотери [4, 5].

Так, например, данное осложнение встречается у 50–80% больных, направленных на плановую операцию по поводу миомы матки, что рассматривается как фактор риска развития осложнений в периоперационном периоде.

Постгеморрагическая анемия и гормональные нарушения, которые имеются у гинекологических больных, приводят к развитию тех или иных отклонений в иммунной системе, нарушений в системе гемостаза, проявляющегося в субклинической форме ДВС-синдрома, что и может способствовать развитию послеоперационных осложнений. В связи с этим большое значение должно уделяться вопросам подготовки к оперативному лечению пациенток. Наиболее частой причиной анемии у больных гинекологического стационара является дефицит железа. Это одно из самых частых патологических состояний, встречающихся в клинической практике.

Независимо от причины железодефицитной анемии, основной метод ее лечения – устранение абсолютного или функционального дефицита железа. С этой целью применяют препараты железа, которые можно назначать перорально или внутривенно.

Наиболее простой и эффективный метод коррекции железодефицита – длительное назначение пероральных препаратов железа, к преимуществам которого можно отнести удобство применения и доступность, включая низкую стоимость. Так как при энтеральном приеме препаратов железа запасы железа восстанавливаются медленно, а терапевтический эффект появляется постепенно, то не следует ожидать быстрого прироста гемоглобина, его медленное повышение не свидетельствует об отсутствии эффекта. К недостаткам перорального приема

можно отнести низкую всасываемость, частые побочные эффекты со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота, запор). Хуже всего переносятся препараты двухвалентного железа. Необходимость длительного приема неизбежно приводит к низкой приверженности к терапии. Кроме того, энтеральный прием подходит не для всех пациентов (например, с воспалительными заболеваниями кишечника, болезнью Крона) [6].

Некоторые препараты железа можно вводить внутримышечно, однако внутримышечные инъекции болезненные, вызывают изменение цвета кожи и ассоциируются с развитием саркомы ягодичной мышцы.

Использование для лечения железодефицитной анемии внутривенных препаратов железа имеет как свои преимущества, так и недостатки. К плюсам можно отнести: быстрый ответ на терапию, быстрое и эффективное пополнение запасов железа, хорошую переносимость со стороны ЖКТ, высокую приверженность к терапии. Недостатки во многом определяются формулой препарата. Главные опасения – это развитие возможных осложнений (реакции гиперчувствительности, оксидативный стресс). Непосредственные, опасные для жизни анафилактические реакции составляют самый серьезный риск. В настоящее время к доступным внутривенным препаратам железа относятся:

- декстраны железа;
- глюконат железа;
- сахарат железа;
- карбоксимальтозат железа [7].

Целью разработки препарата железа нового поколения – карбоксимальтозата являлось получение лекарства, обладающего метаболической активностью с заданными характеристиками, низкой реактогенностью в крови и клетках, низкой токсичностью и отсутствием способности к индукции окислительного стресса. Структура, сходная с ферритином, обеспечивает быстрое поступление в физиологические депо железа (ретикулоэндотелиальная система в печени). Доклинические данные по железу карбоксимальтозату показали, что препарат не вызывает перекрестной реакции антител к декстрану, не оказывает мутагенного и кластогенного действия и не повреждает хромосомы. Также было продемонстрировано, что в дозах, превышающих уровни передозировки у человека в 1,2–12 раз, он не токсичен для матери и для плода в пре- и постнатальном периоде и никак не влияет на fertильность или эмбриональное развитие.

Карбоксимальтозат железа представляет собой высокомолекулярный комплекс железа с углеводом, по структуре сходным с ферритином. Медленное и физиологичное высвобождение железа из стабильного комплекса позволяет избежать токсических эффектов высоких его концентраций и развития оксидативного стресса. В опытах на крысах, которым вводили глюконат железа, наблюдали статистически значимое ( $p<0,01$ ) усиление оксидативного стресса и увеличение концентрации провоспалительных маркеров в печени, сердце и почках по сравнению с животными, получавшими железа карбоксимальтозат или железа сахарат [8]. Кроме

того, железа карбоксимальтозат не влиял на концентрацию в плазме молекул межклеточной адгезии (ICAM), молекул адгезии сосудистого эндотелия или провоссплатительных маркеров у пациентов с хронической болезнью почек [9].

Основное преимущество железа карбоксимальтозата перед другими препаратами железа заключается в том, что высокую дозу железа (максимальная рекомендуемая однократная доза составляет 1000 мг в Российской Федерации и ЕС [10] и 750 мг в США [11]) можно ввести за короткий промежуток времени (15 мин). Максимальные рекомендуемые однократные дозы большинства других препаратов железа для внутривенного введения ниже таковой у железа карбоксимальтозата, поэтому для восполнения запасов железа необходимо многократное их введение, в то время как при применении железа карбоксимальтозата для этого обычно достаточно 1–2 инфузий. Например, максимальная доза железа в виде сахараста составляет 500 мг и вводится в течение 3,5 ч, а длительность инфузии декстрана железа достигает 6 ч. Указанные особенности железа карбоксимальтозата не только делают терапию более удобной для пациента и медицинского персонала, но и позволяют сократить затраты на лечение [9].

Таким образом, одна-две инфузии железа карбоксимальтозата позволяют в большинстве случаев восполнить дефицит железа и добиться быстрого увеличения уровня гемоглобина, что особенно важно при наличии тяжелой анемии или при подготовке больной к оперативному вмешательству. По данным метаанализа 14 рандомизированных клинических исследований, примерно у 4300 больных железодефицитной анемией различного происхождения [12], внутривенное введение карбоксимальтозата железа привело к более значительному увеличению средних уровней гемоглобина, ферритина и степени насыщения трансферрина по сравнению с пероральными препаратами железа и позволяло чаще достичь предусмотренного протоколом увеличения уровня гемоглобина и целевого уровня гемоглобина, а также сопровождалось достоверным снижением частоты желудочно-кишечных расстройств, в том числе запора, тошноты, рвоты и диареи.

Эффективность и безопасность железа карбоксимальтозата установлены в многочисленных рандомизированных и неконтролируемых клинических исследованиях, которые проводились у пациентов с железодефицитной анемией различного происхождения. Особого внимания заслуживают исследования данного препарата в условиях акушерско-гинекологической клиники. Так как именно пациентки гинекологического профиля зачастую сталкиваются с проблемой железодефицитного состояния, наличие железодефицитной анемии, ассоциированной с гинекологической патологией, является фактором риска развития осложнений у этой группы пациентов.

Зачастую коррекция уровня гемоглобина необходима пациенткам, нуждающимся в хирургическом лечении гинекологических заболеваний. Причиной ЖДА у данной группы пациенток чаще всего бывают обильные менструации и ациклические кровотечения, вызванные гинеколо-

гической патологией. В связи с этим отдельного внимания заслуживают исследования железа карбоксимальтозата в группах пациенток гинекологического профиля.

Так, в исследовании, проведенном с участием 90 женщин в возрасте старше 30 лет с подтвержденным диагнозом меноррагии и диагностированной анемией, инфузии железа карбоксимальтозата в течение трех недель на фоне медикаментозного контроля меноррагии привели к значительному повышению уровня гемоглобина, вплоть до целевых значений, что позволило провести окончательное хирургическое лечение без дополнительных рисков для пациенток. В ходе терапии анемического синдрома не было отмечено побочных реакций, нежелательных явлений и серьезных осложнений, что дает возможность говорить о безопасности данного препарата и возможности его использования в качестве альтернативы для переливания крови [13].

Исследование, проведенное в отделении акушерства и гинекологии одной из клиник Индии с участием двухсот пациенток, показало, что инфузии карбоксимальтозата железа при анемии у пациенток, нуждающихся в хирургической коррекции гинекологической патологии, безопаснее и ассоциированы с меньшим риском возникновения нежелательных реакций на препарат, чем прием сахараста железа. Кроме того, запасы железа в группе пациенток, получавших карбоксимальтозат железа, восстанавливались гораздо быстрее, чем в группе пациентов, получавших сахарат железа в качестве антианемической терапии. Данное исследование показало преимущества железа карбоксимальтозата перед другими группами препаратов.

Известно, что наибольшую группу больных гинекологического стационара представляют пациентки с миомой матки. Операции по поводу миомы матки составляют 80% плановых хирургических вмешательств [4]. Одним из решающих факторов положительного исхода оперативного лечения гинекологических больных является необходимость адекватной подготовки больных миомой матки и ЖДА.

Целью исследования, проведенного в центре «Анемия – стоп!» НЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова, стала оценка эффективности и безопасности внутривенного применения карбоксимальтозата железа у больных с железодефицитной анемией и миомой матки перед оперативным лечением. Группу исследования составили 35 женщин с ЖДА и миомой матки, сопровождающейся мено- и менометроррагиями. Возраст пациенток колебался от 24 до 56 лет. Длительность заболевания – от 4 до 12 лет. Критериями включения в группу явились: уровень гемоглобина ниже 95 г/л; сывороточный ферритин < 30 мкг/л; коэффициент насыщения трансферрина железом < 16%; сывороточное железо < 12,5 мкмоль/л. Критериями исключения из исследования служили заболевания крови. При исследовании использовались клинические и лабораторные методы. Стоит отметить, что все пациентки исследуемой группы неоднократно и длительно получали курсы терапии различными пероральными препаратами железа, фолиевой кислоты, витамин B12 с невыраженным или

# 26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

## ЧЕЛОВЕК и ЛЕКАРСТВО

[www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru)



- Первая медицинская помощь
- НМО – врачам общей практики
- Переподготовка терапевтов

**8–11 АПРЕЛЯ 2019 г.**

Открыт прием заявок на публикацию тезисов

Конгресс состоится в Центре Международной Торговли г. Москва, Краснопресненская наб. 12

Секретариат конгресса [info@chelovekilekarstvo.ru](mailto:info@chelovekilekarstvo.ru). Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

[www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru)

кратковременным эффектом. Анализ содержания ферритина у женщин с ЖДА показал, что на фоне проводимой терапии у всех обследованных наблюдается достоверный прирост уже через 14 дней от начала лечения, но наибольшего прироста уровень ферритина достигает через 3 нед. проводимой терапии. На фоне проводимой терапии все пациентки отмечали значительное улучшение общего состояния. При внутривенном введении препарата железа в данной группе женщин не отмечено побочных или аллергических реакций. При достижении уровня гемоглобина более 90 г/л пациентки были направлены на хирургическое лечение [4].

Таким образом, применение карбоксимальтозата железа в виде внутривенных инфузий в комплексной терапии ЖДА у больных миомой матки и меноррагиями следует рассматривать как один из методов кровесбережения, который способствует достаточно быстрому повышению гематологических показателей: гемоглобина, гематокрита, эритроцитов – и феррокинетических показателей крови: сывороточного железа и ферритина без переливания донорских эритроцитов содержащих компонентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У большинства женщин с железодефицитной анемией легкой степени лечение следует начинать с перорального приема препаратов железа, тем не менее в клинической практике нередко возникает необходимость во внутри-

венном их введении. Кроме того, пероральные препараты железа оказывают медленное действие, неэффективны при синдроме нарушенного всасывания и часто вызывают нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, которые снижают приверженность к лечению. Внутривенное введение препаратов железа обосновано в тех случаях, когда необходимо быстро добиться эффекта (например, при более тяжелой анемии, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями), плохой переносимости препаратов для приема внутрь или их неэффективности (синдром мальабсорбции, хроническая потеря железа, превышающая скорость его восполнения и др.).

Карбоксимальтозат железа – это внутривенный препарат железа, представляющий собой высокомолекулярный и стабильный железоуглеводный комплекс. Основное преимущество железа карбоксимальтозата перед другими внутривенными препаратами железа – возможность введения большой дозы железа за короткий срок, что позволяет быстро восполнить абсолютный или функциональный дефицит железа и сократить необходимое число инфузий. В отличие от железа декстрана, железа карбоксимальтозат очень редко вызывает реакции гиперчувствительности.

Эффективность и безопасность карбоксимальтозата железа в акушерской и гинекологической практике, в том числе у беременных женщин, установлены в рандомизированных клинических исследованиях и подтверждаются результатами неконтролируемых исследований [9, 14].

Поступила/Received 19.02.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Рогачевский О.В., Паяниди Ю.Г., Моисеев С.В. Кровесбережение в периоперационном периоде. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;1(25):78-84. [Rogachevskiy O.V., Pajanidi Yu.G., Moiseev S.V. Bloodsaving during the perioperative period. *Clinical pharmacology and therapy* [Klinicheskaya farmakologiya i terapiya]. 2016;1(25):78-84.] (In Russ.)
- Тютюнник 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. [Tytynnik V.L., Kan N.E., Mikhailova O.I., Dubrovina N.V. Assessment of the effectiveness of iron-deficiency anemia therapy in pregnant women with Maltofer drug. *Effective pharmacotherapy* [Effektivnaya farmakoterapiya]. 2017;26:4-11.] (In Russ.)
- Coad J., Conlon C. Iron deficiency in women: assessment, causes and consequences. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2011;14:625-634.
- Федорова Т.А., Рогачевский О.В., Стрельникова Е.В. с соавт. Лечение железодефицитной анемии на этапе предоперационной подготовки пациенток с миомой матки. *Медицинский совет. Гинекология*. 2015;20:82-85. [Fedorova T.A., Rogachevskiy O.V., Strelnikova E.V. et al. Treatment of iron-deficiency anemia at the stage of preoperative preparation of patients with uterine myoma. *Medical Council. Gynecology* [Medicinskiy sovet. Ginekologiya]. 2015;20:82-85.] (In Russ.)
- Johnson-Wimbley T.D., Graham D.Y. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2011;4(3):177-84.
- Мелкова К.Н., Горбунова Н.В. Анемия в гинекологии. *Онкогинекология*. 2013;1:71-79. [Melnkova K.N., Gorbunova N.V. Anemia in Gynecology. *Oncogynecology* [Onkoginekologiya]. 2013;1:71-79.]
- Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. Алгоритм диагностики и лечения железодефицитных состояний у гинекологических больных. *Фарматека*. 2012;12. [Burlev V.A., Konovodova E.N. Algorithm of diagnostics and treatment of iron-deficiency conditions in gynecological patients. *Pharmacy* [Farmateka]. 2012;12.] (In Russ.)
- Toblli J.E., Cao G., Olivieri L., et al. Comparison of the renal, cardiovascular and hepatic toxicity data of original intravenous iron compounds. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(11):3631-40.
- Чернов В.М., Моисеев С.В. Железа карбоксимальтозат: обзор клинических исследований у больных железодефицитной анемией. *Клиническая фармакология и терапия*. 2015;24(2):62-68. [Chernov V.M., Moiseev S.V. Iron carboxymaltosate: review of clinical studies in patients with iron-deficiency anemia. *Clinical pharmacology and therapy* [Klinicheskaya farmakologiya i terapiya]. 2015;24(2):62-68.] (In Russ.)
- Vifor Pharma UK Limited. Ferinject (ferric carboxymaltose): UK summary of product characteristics. 2013. Accessed 6 Nov 2014.
- American Regent Inc. Injectafer (ferric carboxymaltose injection): US prescribing information. 2013. Accessed 6 Nov 2014.
- Moore R., Gaskell H., Rose P., Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC Blood Disord*. 2011;1:4
- Mishra V., Verneker R., Gandhi K. et al. Iron Deficiency Anemia with Menorrhagia: Ferric Carboxymaltose a Safer Alternative to Blood Transfusion. *Journal of mid-life health*. 2018;9(2):92-96.
- Виноградова М.А. Карбоксимальтозат железа в лечении анемии в акушерско-гинекологической практике. *Клиническая фармакология и терапия*. 2014;23(4):36-40. [Vinogradova M.A. Iron carboxymaltosate in the treatment of anemia in obstetric-gynecological practice. *Clinical pharmacology and therapy* [Klinicheskaya farmakologiya i terapiya]. 2014;23(4):36-40.] (In Russ.)