



Medicinskiy sovet

ISSN 2079-701X (Print)  
ISSN 2658-5790 (Online)

# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2019 | № 13

## MEDICAL COUNCIL



# АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:  
ООО «Группа Ремедиум»

**Главный редактор:**

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

**Редакция:**

**Шеф-редактор:** Александр Хитров  
e-mail: khitrov@remedium.ru

**Ответственный за выпуск:** Наталия Марченко

**Редакторы:** Людмила Головина, Ксения Кириллова, Юлия Чередниченко

**Ответственный секретарь:** Мария Панарина

**Корректоры:** Сергей Палилов, Светлана Шведова

**Отдел продвижения и распространения:**

Марина Ткачева, Андрей Качалин,  
podpiska@remedium.ru

**Реклама:** reklama@remedium.ru

**Автор обложки:** Владимир Цеслер©

**Адрес учредителя и редакции:**

105082, Россия, г. Москва,  
ул. Бакунинская, 71, стр. 10  
e-mail: remedium@remedium.ru

**Тел./факс:** +7 (495) 780-34-25/26/27  
(многоканальный).

**Для корреспонденции:**

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

**Сайт ООО «Группа Ремедиум»:** www.remedium.ru

**Сайт журнала:** www.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.

Каталог Пресса России –  
подписной индекс 88144.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»  
Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.  
Дата выхода в свет 24 сентября 2019 г.  
Тираж 40 000 экз.  
Цена свободная.  
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС

**Год основания журнала: 2007**

**Периодичность: 21 выпуск в год**

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины. Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

**Журнал индексируется в системах:**



**Перечень тематических выпусков журнала**

№1	Неврология/Ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	08.02.2019
№2	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	20.02.2019
№3	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	28.02.2019
№4	Эндокринология <i>Гл. ред. вып. Шестакова Марина Владимировна</i>	15.03.2019
№5	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович</i>	20.03.2019
№6	Терапия <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	05.04.2019
№7	Акушерство и Гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	09.04.2019
№8	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	20.04.2019
№9	Неврология/Ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.05.2019
№10	Онкология <i>Гл. ред. вып. Давыдов Михаил Иванович</i>	20.06.2019
№11	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	15.06.2019
№12	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.08.2019
№13	Акушерство и Гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	20.09.2019
№14	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>	30.09.2019
№15	Пульмонология <i>Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	10.10.2019
№16	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Шляхто Евгений Владимирович</i>	30.09.2019
№17	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	31.10.2019
№18	Неврология/Ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.10.2019
№19	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	03.11.2019
№20	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	03.11.2019
№21	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.12.2019



**Founder and publisher:**  
 Remedium Group LLC

**Editor in Chief:**

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

**Editorial office:**

**Editor-in-Chief:** Aleksander Khitrov  
 e-mail: khitrov@remedium.ru

**Responsible to sign-off:** Ksenia Kirillova

**Editorial team:** Lyudmila Golovina, Natalia Marchenko, Yulia Cherednichenko

**Executive Secretary:** Mariya Panarina

**Correctors:** Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

**Promotion and Distribution Department:**

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,  
 podpiska@remedium.ru

**Advertising:** reklama@remedium.ru

**Cover Author:** Vladimir Tsesler©

**Address of the founder and editorial office:**

Bakuninskaya St, 71/10,  
 Moscow, 105082, Russia  
 e-mail: remedium@remedium.ru

**Tel./fax:** +7 (495) 780-34-25/26/27(multi-line).

**Correspondence address:**

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

**Website of Remedium Group LLC:** www.remedium.ru

**Website of the journal:** www.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  
 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.

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

The Issue was sent to the printer on September 24, 2019.

The circulation is 40,000 copies. Free market price. The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

**Year of journal foundation: 2007**

**Publication frequency: 21 issues per year**

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists. The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

**The journal is indexed in the following systems:**



**The list of thematic issues of the journal**

№1	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	08.02.2019
№2	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	20.02.2019
№3	Gastroenterology <i>Ch. Ed. of Issue Igor V. Maev</i>	28.02.2019
№4	Endocrinology <i>Ch. Ed. of Issue Marina V. Shestakova</i>	15.03.2019
№5	Cardiology <i>Ch. Ed. of Issue Dmitriy A. Napalkov</i>	20.03.2019
№6	Therapy <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	05.04.2019
№7	Obstetrics and Gynecology <i>Ch. Ed. of Issue Gennadiy T. Sukhikh</i>	09.04.2019
№8	Otorhinolaryngology <i>Ch. Ed. of Issue Valeriy M. Svistushkin</i>	20.04.2019
№9	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	31.05.2019
№10	Oncology <i>Ch. Ed. of Issue Mikhail I. Davydov</i>	20.06.2019
№11	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	15.06.2019
№12	Outpatient Clinic <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2019
№13	Obstetrics and Gynecology <i>Ch. Ed. of Issue Gennadiy T. Sukhikh</i>	20.09.2019
№14	Gastroenterology <i>Ch. Ed. of Issue Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2019
№15	Pulmonology <i>Ch. Ed. of Issue Sergey N. Avdeev</i>	10.10.2019
№16	Cardiology <i>Ch. Ed. of Issue Evgeniy V. Shlyakhto</i>	30.09.2019
№17	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	31.10.2019
№18	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2019
№19	Oncology <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	03.11.2019
№20	Otorhinolaryngology <i>Ch. Ed. of Issue Sergey V. Ryazantsev</i>	03.11.2019
№21	Outpatient Clinic <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.12.2019

### Главный редактор журнала:

**Ишмухаметов Айдар Айратович**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

### Главный редактор номера:

**Сухих Геннадий Тихонович**, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

### Редакционный совет:

**Авдеев С.Н.**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия) (*пульмонология*)

**Алексеева Л.И.**, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

**Амарян Г.Г.**, д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

**Блохин Б.М.**, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

**Богачёв В.Ю.**, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

**Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas)**, доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

**Визель А.А.**, д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

**Вялкова А.А.**, д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

**Гарашенко Т.И.**, д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

**Гасилина Е.С.**, д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*педиатрия*)

**Гнусаев С.Ф.**, д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

**Захарова И.Н.**, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

**Ильина Н.И.**, д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

**Камилова А.Т.**, д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

**Каторкин С.Е.**, д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

**Королева И.А.**, д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

**Крюков А.И.**, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

**Кузденбаева Р.С.**, академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

**Курушина О.В.**, д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

**Маев И.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

**Мазуров В.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

**Мельникова И.Ю.**, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

**Меркулова Е.П.**, д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

**Мизерницкий Ю.Л.**, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

**Мишушкин О.Н.**, д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

**Михин В.П.**, д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

**Мкртумян А.М.**, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-сто-

матологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

**Насонов Е.Л.**, академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

**Недогода С.В.**, д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

**Никитина И.Л.**, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

**Парфенов В.А.**, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

**Ракин А.П.**, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

**Русаков И.Г.**, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

**Рязанцев С.В.**, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

**Салухов В.В.**, д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

**Свистушкин В.М.**, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

**Семиглазов В.Ф.**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

**Серов В.Н.**, академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

**Синопальников А.И.**, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

**Сушков С.А.**, к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

**Сания Колачек (Sanja Kolacek; Kolaček, Sanja)**, больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

**Таранушенко Т.Е.**, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

**Трухан Д.И.**, д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

**Фассахов Р.С.**, д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

**Франческо Савино (Francesco Savino)**, д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

**Хилькевич Е.Г.**, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

**Шестакова М.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

**Шляхто Е.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

**Явелов И.С.**, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)

## Главный редактор журнала:

**Aydar A. Ishmukhametov**, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

## Editor in Chief of the Issue:

**Gennadiy T. Sukhikh**, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

## Editorial review board:

**S.N. Avdeev**, Corr. Member of of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

**L.I. Alekseeva**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

**G.G. Amaryan**, Dr. of Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

**B.M. Blokhin**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

**V.Yu. Bogachev**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

**Yvan Vandenplas**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

**A.A. Vazel**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

**A.A. Vjalkova**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., The Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

**T.I. Garashchenko**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

**E.S. Gasilina**, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Pediatrics*)

**S.F. Gnusayev**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

**I.N. Zakharova**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

**N.I. Il'ina**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

**A.T. Kamilova**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

**S.E. Katorkin**, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

**I.A. Koroleva**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

**A.I. Kryukov**, Dr. of Sci., Prof., Sverzhivskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

**R.S. Kuzdenbaeva**, Acad. of NAS RK, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical pharmacology*)

**O.V. Kurushina**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

**I.V. Maev**, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

**V.I. Mazurov**, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

**I.Yu. Mel'nikova**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

**E.P. Merkulova**, Dr. of Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

**Yu.L. Mizernitskiy**, Dr. of Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

**O.N. Minushkin**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

**V.P. Mikhin**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

**A.M. Mkrtumyan**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

**E.L. Nasonov**, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

**S.V. Nedogoda**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

**I.L. Nikitina**, Dr. of Sci. (Med.), The Almazov National Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

**V.A. Parfenov**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

**A.P. Rachin**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

**I.G. Rusakov**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

**S.V. Ryazantsev**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

**V.V. Salukhov**, Dr. of Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint-Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

**V.M. Svistushkin**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

**V.F. Semiglazov**, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Oncology*)

**V.N. Serov**, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

**E.V. Shlyakhto**, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Director General, Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia) (Saint Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

**A.I. Sinopalnikov**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

**S.A. Sushkou**, MD, PhD of Sci. (Med.), assistant-prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Беларусь) (*Surgery*)

**Sanja Kolacek (Kolaček, Sanja)**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

**T.E. Taranushenko**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

**D.I. Trukhan**, Dr. of Sci. (Med.), assistant-prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

**R.S. Fassakhov**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

**Francesco Savino**, д.м.н., профессор, University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

**E.G. Khil'kevich**, Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

**M.V. Shestakova**, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

**I.S. Yavelov**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

## Содержание

16+

### Новости ..... 7

#### Актуальная проблема

**А.К. Джангишиева, Е.П. Хащенко, Е.В. Уварова**  
Кандидозный вульвовагинит у девочек:  
клотримазол как препарат выбора ..... 10

**И.В. Кузнецова**  
Возможности негормональной коррекции  
нарушений менструального цикла ..... 16

#### Клиническое наблюдение

**А.В. Козаченко, З.В. Ревазова, Л.В. Адамян, Т.А. Демур, Н.В. Зайцев**  
Гормональная подготовка к хирургическому лечению  
больных миомой матки репродуктивного возраста ... 29

#### Клиническая лекция

**О.А. Пустотина, А.А. Селиверстов**  
Влияние микробиома грудного молока на здоровье  
матери и новорожденного ..... 36

**Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова**  
Современные возможности диагностики и лечения  
вульвовагинального кандидоза (в помощь  
практикующему врачу) ..... 42

#### Контрацепция

**Л.Ю. Карахалис, Ю.С. Пономарева, Н.С. Иванцов**  
Использование микродозированного контрацептива  
при гинекологической, экстрагенитальной патологии  
и при их сочетании ..... 50

**Г.Б. Дикке**  
Комбинированные оральные контрацептивы  
с укороченным безгормональным интервалом.  
Доказанные преимущества режима ..... 56

#### Беременность и роды

**В.Л. Тютюнник, А.А. Балушкина, О.И. Михайлова, Н.Е. Кан**  
Лечение дисбиотических нарушений влагалища  
у беременных перед родами ..... 64

**А.О. Карапетян**  
Lactobacillus fermentum СЕСТ5716 – профилактика  
и лечение лактационного мастита ..... 70

**А.А. Балушкина, В.Л. Тютюнник, Н.Е. Кан, Д.Н. Кокоева**  
Современные возможности патогенетической терапии  
вагинальных инфекций при беременности ..... 74

#### Инфекции

**А.А. Хрянин, О.В. Решетников**  
Современные перспективы лечения генитального  
герпеса ..... 80

**А.А. Олина, Е.В. Ширинкина, Т.А. Метелева, Т.П. Шевлюкова**  
Остроконечные кондиломы. Официальная статистика,  
клинические проявления и эффективность терапии .. 86

**З.Н. Эфендиева**  
Сертаконазол в терапии вульвовагинального  
кандидоза ..... 94

### Репродуктивное здоровье и ВРТ

**И.А. Корнеев**  
Терапия мужского бесплодия: анализ исследований .. 99

#### Пре- и постменопауза

**Е.И. Ермакова**  
Генитоуринарный менопаузальный синдром:  
диагностика и принципы лечения ..... 106

**О.И. Лисицына**  
Улучшение качества жизни женщины в климактерии.  
Обзор возможностей менопаузальной гормональной  
терапии ..... 112

**Ю.Э. Доброхотова, И.Ю. Ильина**  
Миома матки у пациенток пременопаузального  
периода ..... 123

**О.В. Якушевская**  
Альтернативная коррекция климактерических  
расстройств ..... 131

**Ю.С. Драпкина**  
Менопаузальная гормональная терапия:  
новый взгляд на старые проблемы ..... 138

#### Обмен опытом

**Е.В. Уварова, З.К. Батырова**  
Преимущество комплексной коррекции  
микробиоценоза влагалища в раннем  
репродуктивном возрасте ..... 142

**А.С. Молотков, Э.Н. Попов, А.О. Иванова, Е.В. Казанцева**  
Опыт применения противоспаечного барьера на основе  
гиалуроната натрия и карбоксиметилцеллюлозы  
в гинекологической хирургии ..... 149

**В.А. Хияева**  
Опыт применения индолкарбинола  
при мастопатиях ..... 154

**С.А. Гаспарян, А.А. Хажбиев, В.В. Рыжков**  
Опыт применения сертаконазола у беременных  
с вульвовагинальным кандидозом ..... 160

#### Практика

**Н.М. Назарова, Д.И. Аттоева, Э.Р. Довлетханова, В.Н. Прилепская**  
Генитальные вирусные инфекции в клинической  
практике: эффективность комплексной терапии. .... 166

**Д.И. Бурчаков, Р.А. Чилова**  
Тревога в гинекологии: три клинические ситуации .. 172

**А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания**  
Лейомиома матки и ЖДА. Вариант  
предоперационной подготовки ..... 178

#### Диссертант

**Э.Ф. Хамидуллина, Л.Ю. Давидян, Д.Р. Касимова, А.Ю. Богдасаров**  
Гормональные и ультразвуковые особенности  
формирования фетоплацентарного комплекса  
у женщин с доброкачественными опухолями  
матки ..... 184

## Content

### News ..... 7

#### Actual problem

**A.K. Dzhangishieva, E.P. Khashchenko, E.V. Uvarova**  
 Candidal vulvovaginitis in girls: clotrimazole as the drug of choice ..... 10

**I.V. Kuznetsova**  
 Non hormonal management options for menstrual cycle irregularities ..... 16

#### Clinical observation

**A.V. Kozachenko, Z.V. Revazova, L.V. Adamyana, T.A. Demura, N.V. Zaytsev**  
 Hormonal assessment of patients of reproductive age with uterine myoma for surgical treatment ..... 29

#### Clinical lecture

**O.A. Pustotina, A.A. Seliverstov**  
 Effect of breast milk microbiome on the health of mothers and newborns ..... 36

**E.R. Dovletkhanova, P.R. Abakarova**  
 Modern opportunities for the diagnosis and treatment of vulvovaginal candidiasis (in aid of a practitioner) ... 42

#### Contraception

**L.Yu. Karakhalis, Y.S. Ponomareva, N.S. Ivantsiv**  
 The use of micro-dose contraceptive at gynecological, extragenital pathology and in case of their combination. .... 50

**G.B. Dikke**  
 Combined oral contraceptives with shortened hormone-free interval. Proven advantages of the therapy regime ..... 56

#### Pregnancy and childbirth

**V.L. Tyutyunnik, A.A. Balushkina, O.I. Mikhailova, N.E. Kan**  
 Treatment of the vaginal disbiotic disorders in pregnant women before delivery ..... 64

**A.O. Karapetyan**  
 Lactobacillus fermentum CECT5716 – prevention and treatment of lactational mastitis ..... 70

**A.A. Balushkina, V.L. Tyutyunnik, N.E. Kan, D.N. Kokoeva**  
 Features pathogenetic therapy of vaginal infections during pregnancy ..... 74

#### Infections

**A.A. Khryanin, O.V. Reshetnikov**  
 Modern prospects for treating genital herpes ..... 80

**A.A. Olina, E.V. Shirinkina, T.A. Meteleva, T.P. Shevlyukova**  
 Genital warts. Official statistics, clinical manifestations and effectiveness of therapy ..... 86

**Z.N. Efendieva**  
 Sertaconazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis ..... 94

#### Reproductive health and ART

**I.A. Korneev**  
 Male infertility treatments: clinical overview ..... 99

#### Pre- and postmenopausal

**E.I. Ermakova**  
 Genitourinary menopausal syndrome: diagnosis and treatment principles ..... 106

**Y.E. Dobrokhotova, I.Yu. Ilina**  
 Uterine fibroids in premenopausal women ..... 112

**O.V. Yakushevskaya**  
 Alternative therapies for menopausal disorders ..... 123

**O.I. Lisitsyna**  
 Improving the quality of life in menopausal women. An overview of menopausal hormone therapy possibilities ..... 131

**Y.S. Drapkina**  
 Menopausal hormone therapy: new insights into the old problems ..... 138

#### Sharing experiences

**E.V. Uvarova, Z.K. Batyrova**  
 Advantage of complex correction of vaginal microbiocenosis at an early reproductive age ..... 142

**A.S. Molotkov, E.N. Popov, A.O. Ivanova, E.V. Kazantseva**  
 Experience of the use of anti-adhesive barrier based on sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose in gynecological surgery ..... 149

**V.A. Khiyaeva**  
 Experience with indolecarbinol used to treat mastopathy ..... 154

**S.A. Gasparyan, A.A. Khazhbiev, V.V. Ryzhkov**  
 Experience with sertaconazole in pregnant women with vulvo-vaginal candidiasis ..... 160

#### Practice

**N.M. Nazarova, D.I. Attoeva, E.R. Dovletkhanova, V.N. Prilepskaya**  
 Genital viral infections in clinical practice: effectiveness of complex treatment ..... 166

**D.I. Burchakov, R.A. Chilova**  
 Anxiety in gynecology: three clinical cases ..... 172

**A.L. Tikhomirov, S.I. Sarsaniya**  
 Uterine leiomyoma and IDA. Variant of preoperative preparation ..... 178

#### Dissertant

**E.F. Khamidullina, L.Yu. Davidyan, D.R. Kasymova, A.Yu. Bogdasarov**  
 Hormonal and ultrasound features of formation of fetoplacental complex in women with beneficial tumours of the uterus ..... 184

## ЭПИДЕМИЯ ВИЧ ЗАТИХАЕТ В МИРЕ, НО НАБИРАЕТ ОБОРОТЫ В РОССИИ

Команда исследователей из 195 стран провела сравнительный анализ заболеваемости и смертности от болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), по всему миру. Собранные данные показали, сколько людей были инфицированы ВИЧ за период с 1990 по 2017 г. и каковы прогнозы по достижению показателей по снижению заболеваемости и смертности от ВИЧ к 2030 г., провозглашенных ООН. От России в исследовании принимали участие ученые из Московского физико-технического института, а также сотрудники НИИ и вузов Минздрава России. Если на середину 1980-х контингент ежегодно инфицированных ВИЧ составлял 1,5 млн человек, то к апрелю 1992-го число заболевших за год превысило 2 млн, а общее число ВИЧ-положительных перевалило за 10 млн. Пика инфекция достигла во второй половине 90-х гг.: число инфицированных превысило 20 млн человек, из которых каждый год заболевали более 3 млн. В свою очередь, пик смертности от ВИЧ пришелся на середину первой декады третьего тысячелетия: тогда умирало почти 2 млн человек в год.

Сегодня, несмотря на общий рост населения, в целом по миру наблюдается спад заболеваемости (менее 2 млн человек в год) и смертности от ВИЧ (менее 1 млн) при контингенте инфицированных, оцениваемом в 35 млн человек. ВИЧ затрагивает в основном людей трудоспособного возраста. Наибольшая доля женщин, умерших от ВИЧ, имела возраст 30–39 лет, тогда как мужчин – 35–44 года. В 2007 г. около 17% приходилось на возрастную группу инфицированных в младенчестве, но за десятилетие этот процент снизился почти втрое. Традиционно наименее благоприятная обстановка с распространением ВИЧ наблюдается в Африке. Однако там же за минувшее десятилетие достигнут и наибольший прогресс: рекордное снижение смертности от ВИЧ зафиксировано в Зимбабве (на 20,8%) и Танзании (17,7%), а снижение заболеваемости – в Эсватини (Свазиленде; 21,8%). За минувшее десятилетие наибольший прирост смертности наблюдается в Грузии (на 17,6%), а заболеваемости – в России (13,2%) и Казахстане (12,1%). Число инфицированных за год в России оценивается в 139 тыс. человек. Для сравнения: в соседнем Китае, на порядок более многочисленном, инфицировано было лишь около 33 тыс. человек. Среди причин подобной ситуации называются проблемы с обеспечением медицинской помощью групп с высоким риском заражения ВИЧ, ограниченный доступ к АРТ, высокий уровень наркозависимости при законодательном запрете заместительной терапии, а также высокий уровень табуированности темы.

Авторами исследования были также рассмотрены перспективы достижения показателей, заявленных ООН в рамках достижения целей в области борьбы с ВИЧ и Целей устойчивого развития до 2030 года. Если показатели обеспеченности пациентов антиретровирусной терапией (81% инфицированных к 2020 г., 90% к 2030 г.) выглядят вполне реальными для большинства государств мира, то достижение индикаторов снижения заболеваемости и смертности от ВИЧ потребует скоординированной работы в глобальном масштабе: не только разработчиков лекарственных средств, медицинского персонала и организаторов здравоохранения, но также разработчиков законодательных инициатив, массмедиа и всего общества в целом.



## Кандидозный вульвовагинит у девочек: клотримазол как препарат выбора

**А.К. Джангишиева**, e-mail: albina.chervonaya@mail.ru

**Е.П. Хашченко** , ORCID: 0000-0002-3195-307X, e-mail: khashchenko\_elena@mail.ru

**Е.В. Уварова**, ORCID: 0000-0002-3105-5640, e-mail: elena-uvarova@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

### Резюме

В статье представлены результаты исследования эффективности использования препарата Клотримазол 2% для лечения кандидозного вульвовагинита у девочек. Применение схемы лечения кремом Клотримазол 2%, (100 мг) 1 раз в сутки интравагинально при кандидозном вульвовагините у девочек является оправданным и высокоэффективным. Отсутствие побочных эффектов на фоне приема препарата Клотримазол повышают приверженность данному виду терапии.

**Ключевые слова:** кандидозный вульвовагинит, девочки, клотримазол, безопасность, эффективность

**Для цитирования:** Джангишиева А.К., Хашченко Е.П., Уварова Е.В. Кандидозный вульвовагинит у девочек: клотримазол как препарат выбора. *Медицинский совет*. 2019;(13):10-14. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-10-14.

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

## Candidal vulvovaginitis in girls: clotrimazole as the drug of choice

**Albina K. Dzhangishieva**, e-mail: albina.chervonaya@mail.ru

**Elena P. Khashchenko** , ORCID: 0000-0002-3195-307X, e-mail: khashchenko\_elena@mail.ru

**Elena V. Uvarova**, ORCID: 0000-0002-3105-5640, e-mail: elena-uvarova@yandex.ru

Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 4, Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russian Federation

### Abstract

The article presents the results of a study on the effectiveness of using clotrimazole 2% to treat candidal vulvovaginitis in girls. The use of a clotrimazole 2% cream treatment regimen, (100 mg), intravaginally once daily in girls with candidal vulvovaginitis is justified and highly effective. The absence of side effects while taking clotrimazole increases the commitment to this type of therapy.

**Keywords:** candidal vulvovaginitis, girls, clotrimazole, safety, effectiveness

**For citation:** Dzhangishieva A.K., Khashchenko E.P., Uvarova E.V. Candidal vulvovaginitis in girls: clotrimazole as the drug of choice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):10-14. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-10-14.

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

### ВВЕДЕНИЕ

Вульвовагинит занимает одно из лидирующих мест в структуре заболеваний урогенитального тракта у девочек. В пубертатном периоде отмечается некоторое увеличение частоты генитального кандидоза, как правило, обусловленное несформированностью гормональных соотношений на протяжении менструального цикла и постоянного состава влагалищной микрофлоры. Дефицит эстрогенной насыщенности влагалищного эпителия приводит к недостаточному развитию лактобактерий, являющихся основным конкурентом грибов во влагалищном биотопе. Основным возбудителем вульвовагинального кандидоза (ВВК) традиционно считаются грибы рода *Candida*, насчитывающего более 170 видов, среди которых – *C. albicans*, вызывающая ВВК в 75–80% случаев [1]. Грибы рода *Candida* состоят из овальных почкующихся дрожжевых

клеток (4–8 мкм) псевдогиф и септированных гиф. Для *C. albicans* характерно образование ростовой трубки из бластоспоры (почки) при помещении их в сыворотку. Кроме этого, *C. albicans* образует хламидоспоры – толсто-стенные двухконтурные крупные овальные споры. На простых питательных средах при 25–27 °С они образуют дрожжевые и псевдогифальные клетки. Колонии выпуклые, блестящие, сметанообразные, непрозрачные. В тканях кандиды растут в виде дрожжей и псевдогиф. В последнее время отмечается увеличение частоты non-*albicans* вагинитов, вызванных *C. glabrata* и *C. parapsilosis*, в т. ч. в связи с длительным использованием азолов и проведением коротких курсов противогрибковой терапии [2].

Патогенез ВВК сложен и до сих пор недостаточно изучен. Учитывая тот факт, что штаммы *C. albicans*, выделенные у больных кандидозным вульвовагинитом (КВВ) и

у носителей, существенно не различаются по ряду биохимических характеристик, можно сделать вывод о ведущей роли состояния макроорганизма в развитии КВВ, а не свойств возбудителя. Известно, что грибы рода *Candida* могут быть выделены из влагалища практически здоровых девочек, при отсутствии клинических признаков КВВ при бессимптомном носительстве [2, 3]. При возникновении определенных условий, под действием предрасполагающих факторов эти грибы становятся патогенными и приводят к неизбежному дебюту заболевания. Следует отметить, что повышенный риск КВВ у девочек может быть обусловлен сниженной сопротивляемостью организма на фоне несовершенства защитных механизмов иммунной системы, гиповитаминоза, дисбаланса микрофлоры влагалища. Немаловажную роль играют острые и рецидивирующие заболевания ротоглотки, системные инфекционные болезни, эндокринная патология (гипотиреоз, сахарный диабет, гиподисфункция надпочечников), нарушение местного и общего кровообращения, дисбактериоз кишечника. КВВ у детей нередко оказывается проявлением колонизации грибами рода *Candida* полости рта, кишечника и окружающих кожных покровов, обусловленной особенностями диеты, гигиенических бытовых условий, пребыванием девочек в стационарах, зараженных госпитальными штаммами дрожжевых грибов, и пр. Возникновению генитального кандидоза нередко способствует длительное и зачастую бесконтрольное применение антибиотиков, кортикостероидных препаратов и цитостатиков. Как известно, прием большинства антибиотиков без прикрытия антимикотическими препаратами приводит к снижению колонизационной резистентности влагалища и тем самым облегчает адгезию грибов к поверхностному эпителию и их последующее размножение [1, 4]. Развитию КВВ способствует ношение тесного белья из синтетических тканей, плотно облегающего тело, в результате чего создается микроклимат с повышенной влажностью и температурой, что приводит к мацерации рогового слоя кожи, возникновению термостатных условий для развития местной микрофлоры, в т. ч. кишечной.

В настоящее время различают 3 клинические формы кандидозной инфекции у девочек. Кандидоносительство характеризуется отсутствием жалоб больных и выраженной клинической картиной заболевания. Однако при микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища обнаруживаются в небольшом количестве почкующиеся формы дрожжеподобных грибов с отсутствием нарастания числа грибов в нескольких бактериологических посевах отделяемого влагалища, последовательно проведенных с интервалом в неделю. Характерными признаками острой формы являются ярко выраженная воспалительная картина, длительность симптомов – не более 2 мес. Хроническое (рецидивирующее) течение диагностируют при наличии 4 и более эпизодов клинических проявлений в год, чередующихся с латентными периодами кандидоносительства [2, 5]. При персистирующей форме ВВК симптомы заболевания сохраняются постоянно, несколько уменьшаясь после санации влагалища или проведенного антимикотического лечения [5, 6]. Вторичный

кандидоз вульвы и влагалища возникает на фоне негрибкового поражения половых органов, например, при красном плоском лишае, пемфигозе, болезни Бехчета и др. [1].

Для постановки диагноза КВВ помимо клинического обследования необходимо проведение ряда лабораторных исследований, т. е. обследование должно быть комплексным. Ведущая роль в диагностике принадлежит микробиологическим методам исследования, диагностическая точность которых достигает 95% [4, 6]. Микроскопическое исследование является одним из наиболее доступных и простых методов диагностики. Проводится прямая микроскопия свежего материала, взятого преимущественно с передней стенки влагалища, для которой используют как неокрашенные нативные препараты, так и мазки, окрашенные по Граму, Романовскому или метиленовым синим (при окраске по Граму дрожжеподобные грибы окрашиваются в темно-фиолетовый цвет, по Романовскому – Гимза – в розовато-фиолетовый цвет) [4]. Обращают внимание на наличие псевдомицелия и дрожжевых клеток, количество лейкоцитов, состав ассоциантов. Обнаружение вегетирующих форм (почкующихся клеток и псевдомицелия) позволяет определить количество грибов, но не дает информации о патогенных свойствах и активности инфекционного процесса. Однако отсутствие псевдомицелия не всегда является критерием исключения кандидоза, т. к. последний мог быть вызван другими видами *Candida*. Положительные результаты микроскопии соответствуют превышению содержания колониеобразующих единиц (КОЕ) грибов более  $10^3$  в 1 мл материала. Отсутствие клинических проявлений при выделении более  $10^4$  КОЕ/мл грибов расценивается как бессимптомное кандидоносительство. Наличие клинической картины с положительной микроскопией мазка говорит в пользу кандидозного поражения гениталий. Кроме того, проводится культуральная диагностика – посев отделяемого влагалища, позволяющий определить количество, родовую и видовую принадлежность грибов, их чувствительность к антифунгальным препаратам, а также выявить характер и степень микробной обсемененности другими условно-патогенными бактериями. Молекулярно-биологические методы (полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени, направленная на обнаружение специфических фрагментов дезоксирибонуклеиновой кислоты или рибонуклеиновой кислоты *Candida spp.*) не являются обязательными методами лабораторной диагностики ВВК.

В связи с выраженной тенденцией к распространению кандидоза особую важность приобретает проблема его лечения [6, 7]. При лечении детей с КВВ применяется принцип обязательной эрадикации возбудителя [8, 9]. Ожидаемым результатом лечения будет удаление возбудителя в целях устранения основных клинических проявлений либо в целях блокады размножения грибов на время действия одного из факторов, предрасполагающих к развитию кандидного поражения слизистых оболочек с профилактической целью. Одним из препаратов, который успешно применяется для терапии КВВ, является противогрибковое средство для местного применения из группы производных имидазола, к которым относится

Клотримазол [10, 11]. Механизм действия препарата связан с нарушением синтеза эргостерола (основной структурный компонент клеточной мембраны грибов), что изменяет проницаемость мембраны гриба, способствует выходу из клетки калия, внутриклеточных соединений фосфора и распаду клеточных нуклеиновых кислот. Также Клотримазол ингибирует синтез триглицеридов и фосфолипидов клеточной мембраны, снижает активность окислительных и пероксидазных ферментов, в результате чего внутриклеточная концентрация перекиси водорода повышается до токсического уровня, что способствует разрушению клеточных органелл и приводит к некрозу клетки. В зависимости от концентрации препарат может проявлять фунгицидный или фунгистатический эффект. Также Клотримазол ингибирует трансформацию бластоспор *Candida albicans* в инвазивную мицелиальную форму. Основным преимуществом Клотримазола перед иными противогрибковыми средствами является эффективное воздействие не только на патогенные формы грибов, но и на сопутствующую бактериальную флору – грамположительные (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*) и анаэробы (*Bacteroides spp.*, *Gardnerella vaginalis*) бактерии, бактерии семейства *Corinebacteria* и грамположительные кокки (за исключением энтерококков). Кроме того, препарат оказывает трихомонацидное действие, приводящее к гибели трихомонад и, соответственно, к излечению от заболевания. Клотримазол не оказывает влияния на лактобактерии, что также является критерием выбора для лечения ВВК. Препарат имеет минимальное количество противопоказаний к использованию и побочных эффектов, что связано с возможностью местного применения в виде интравагинального введения крема [12, 13]. Предпочтение у девочек, не живущих половой жизнью, отдается препарату Клотримазол в виде крема для интравагинального введения, что является более удобной формой для детей, нежели вагинальные таблетки или свечи. Немаловажную роль играет и экономическая доступность препарата.

**Цель исследования** – изучить эффективность 6-дневной схемы применения препарата Клотримазол 2% (100 мг), влагалитный крем, 1 р/сут при лечении КВВ у девочек.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова в амбулаторных и стационарных условиях проведено исследование, в котором Клотримазол 2% (100 мг) был назначен 40 девочкам в возрасте 14–16 лет с подтвержденным диагнозом КВВ. В комплекс обследования, помимо гинекологического осмотра с оценкой состояния наружных и внутренних половых органов и характера выделений, входила оценка состояния микроценоза влагалитца на основании бактериоскопии вагинального мазка, окрашенного по Граму, и культуральной диагностики (бактериологический посев отделяемого влагалитца). Исследование у каждой пациентки проводили дважды – до и после терапии. Все пациентки были включены в исследование после обязательного получения добровольного информированного согласия. В случаях неэффективности терапии

назначали повторную 3-дневную схему введения препарата Клотримазол 2% (100 мг).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациентки предъявляли жалобы на нестерпимый зуд, сопровождающийся расчесами, нередко приводящий к нарушению сна, и жжение в области влагалитца и вульвы, умеренные творожистые выделения из влагалитца различного цвета и консистенции: белые, густые или хлопьевидные, с резким запахом. При гинекологическом осмотре отмечались высыпания в виде везикул на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалитца, отек, гиперемия малых и больших половых губ, гименального кольца с творожистыми пленками, эрозиями, мацерацией. Диагноз вагинального кандидоза всем пациенткам был поставлен впервые. Излечением считалось исчезновение клинических симптомов заболевания, улучшением – значительное ослабление клинических признаков заболевания, отсутствием эффекта – сохранение или усиление симптомов заболевания. Контрольное клиническое и микробиологическое исследования проводили через 10 дней после использования препарата. По результатам контрольного лабораторного исследования влагалитчных мазков лечение оценивалось как эффективное при отсутствии спор и мицелия грибов и как неэффективное – при выявлении их при микроскопии мазков, окрашенных по Граму.

Результаты проведенного исследования показали, что при 6-дневной схеме применения препарата Клотримазол 2% 1 р/сут у 25 (66%) пациенток уже после первого применения было отмечено улучшение клинических симптомов заболевания. Через 3 дня симптомы заболевания (зуд, обильные бели, отек и гиперемия слизистой оболочки влагалитца) исчезли у 36 (93%) из 40 исследуемых. У 4 (8,57%) пациенток, которые пропускали прием препарата и/или не выполняли рекомендаций по гигиене наружных половых органов, остались клинические проявления вагинита. При контрольном лабораторном исследовании у них повторно обнаружили грибы, в связи с чем им был назначен второй курс лечения препаратом Клотримазол 2% (100 мг). После повторного приема препарата удалось достичь терапевтического эффекта. С учетом частой неинформированности родителей особое внимание в беседе с ними уделяли необходимости соблюдения противоаллергической диеты и гигиенических процедур наружных половых органов у девочек.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным контрольных лабораторных исследований, микологическая эффективность лечения препаратом Клотримазол 2% составила 93%. После повторного приема препарата Клотримазол 2% эффективность была достигнута в 100% случаев. Побочных реакций не наблюдалось. Проведенное исследование подтвердило эффективность 6-дневной схемы применения препарата Клотримазол 2% (100 мг) 1 р/сут при лечении КВВ у девочек. Однако важно помнить, что самой распространенной

причиной неудачного лечения КВВ является самолечение местными антисептиками и невыполнение рекомендаций врача. Во всех случаях с родителями проводилась беседа о том, что терапия вагинального кандидоза включает не только этиотропное лечение, но и ликвидацию предрасполагающих факторов, в первую очередь аллергических, и лечение сопутствующих заболеваний. Только комплексный подход позволяет добиться излечения.

## ВЫВОДЫ

Клотримазол – эффективный и безопасный препарат для лечения КВВ у девочек. Применение 6-дневной схемы лечения препаратом Клотримазол 2% (100 мг)

каждые 24 ч при КВВ у девочек является оправданным, высокоэффективным, быстро купирует симптомы. Кроме того, отсутствие побочных реакций на фоне приема препарата Клотримазол в значительной степени повышает приверженность лечению.

На рынке есть крем для интравагинального введения Клотримазол 2% от компании «Эспарма ГмБХ» с удобными аппликаторами для гигиенического введения и более точного дозирования в комплекте. При сочетанном поражении вульвы и влагалища предпочтительная форма – крем.



Поступила / Received 15.08.2019  
 Отрецензирована / Review 27.08.2019  
 Принята в печать / Accepted 30.08.2019

## Список литературы

1. Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: принципы диагностики и лечения (в помощь практикующему врачу). *Фарматека*. 2010;(4):54-59. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/en/archive/article/7925>.
2. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Бондаренко К.Р. Кандидозный вульвовагинит: состояние изученности проблемы. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;(3):108-111. doi: 10.17116/rosakush2017173108-111.
3. Батырова З.К., Уварова Е.В., Латыпова Н.Х. Особенности микробиоценоза слизистой оболочки влагалища у девочек с вульвовагинитом при использовании молекулярно-генетических методов диагностики. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2014;(4):42-48. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/osobennosti-mikrobiotsenoza-slizистой-obolochki-vlagalishcha-u-devochek-s-vulvovaginitom-pri-ispolzovanii-molekulyarno-geneticheskikh>.
4. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Припутневич Т.В., Чернова В.Ф. Вульвовагинальный кандидоз: клинические и терапевтические аспекты в практике акушера-гинеколога. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение*. 2017;(4):63-69. doi: 10.24411/2303-9698-2017-00009.
5. Mendling W., Brasch J. German Society for Gynecology and Obstetrics. Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society. *Mycoses*. 2012;55(Suppl 3):1-13. doi: 10.1111/j.1439-0507.2012.02185.
6. Mendling W., Friese K., Mylonas I., Weissenbacher E.-R., Brasch J. et al. Vulvovaginal Candidosis (excluding chronic mucocutaneous candidosis). Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (AWMF Registry No. 015/072, S2k Level, December 2013). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(4):342-354. doi: 10.1055/s-0035-1545741.
7. Rodríguez-Cerdeira C., Gregorio MC., Molares-Vila A., López-Barcenas A., Fabbrocini G. et al. Biofilms and vulvovaginal candidiasis. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019;174:110-125. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.11.011.
8. Кузьмин В.Н. Современные подходы в лечении кандидозного вульвовагинита у женщин. *Медицинский совет*. 2011;(3-4):69-70. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/sovremennye-podhody-v-lechenii-kandidoznogo-vulvovaginita-u-zhenschin>.
9. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н., Межевитина Е.А., Байрамова Г.Р., Иванова Е.В. Современные возможности эффективного лечения вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология*. 2012;(7):84-86. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Sovremennye-vozmozhnosti-effektivnogo-lecheniya-ostrogo-vulvovaginalnogo-kandidoza.html>.
10. Jacob L., John M., Kalder M., Kostev K. Prevalence of vulvovaginal candidiasis in gynecological practices in Germany: A retrospective study of 954,186 patients. *Curr Med Mycol*. 2018;4(1):6-11. doi: 10.18502/cmm.4.1.27.
11. Seifinadergözü Z., Nahidi F., Safaiyan A. Comparison of the efficacy of honey gel and clotrimazole cream in the treatment of vaginal candidiasis symptoms: a randomized clinical trial. *Electron Physician*. 2017;10(6):6904-6911. doi: 10.19082/6904.
12. Rençber S., Karavana S.Y., Şenyiğit Z.A., Erač B., Limoncu M.H., Baloğlu E. Mucoadhesive in situ gel formulation for vaginal delivery of clotrimazole: formulation, preparation, and in vitro/in vivo evaluation. *Pharm Dev Technol*. 2017;22(4):551-561. doi: 10.3109/10837450.2016.1163385.

## References

1. Prilepskaya V.N. Vulvovaginal Candidiasis: Diagnostics And Treatment Principles (for The Practicing Physician). *Farmateka = Farmateka*. 2010;(4):54-59. (In Russ.). Available at: <https://pharmateca.ru/en/archive/article/7925>
2. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Bondarenko K.R. Vulvovaginal candidiasis: the state of knowledge of the problem. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;(3):108-111 (In Russ.). doi: 10.17116/rosakush2017173108-111.
3. Batyrova Z.K., Uvarova E.V., Latypova N.Kh. Vaginal mucosa microbiocenosis features in girls with vulvovaginitis in case of the use of molecular-genetic diagnostics methods. *Reproduktivnoye zdorov'ye detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2014;(4):42-48. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/osobennosti-mikrobiotsenoza-slizистой-obolochki-vlagalishcha-u-devochek-s-vulvovaginitom-pri-ispolzovanii-molekulyarno-geneticheskikh>.
4. Bayramova G.R., Baranov I.I., Pripudnevich T.V., Chernova V.F. Combined methods of bacterial vaginosis treatment in adolescents. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya = Obstetrics and gynecology: News, Opinions, Training*. 2017;(4):63-69. (In Russ.). doi: 10.24411/2303-9698-2017-00009.
5. Mendling W., Brasch J. German Society for Gynecology and Obstetrics. Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society. *Mycoses*. 2012;55(Suppl 3):1-13. doi: 10.1111/j.1439-0507.2012.02185.
6. Mendling W., Friese K., Mylonas I., Weissenbacher E.-R., Brasch J. et al. Vulvovaginal Candidosis (excluding chronic mucocutaneous candidosis). Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (AWMF Registry No. 015/072, S2k Level, December 2013). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(4):342-354. doi: 10.1055/s-0035-1545741.
7. Rodríguez-Cerdeira C., Gregorio M.C., Molares-Vila A., López-Barcenas A., Fabbrocini G. et al. Biofilms and vulvovaginal candidiasis. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019;174:110-125. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.11.011.
8. Kuzmin V.N., Modern approach to treatment of candida vulvovaginitis in women. *Meditsskiy sovet = Medical Council*. 2011;(3-4):69-70. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/sovremennye-podhody-v-lechenii-kandidoznogo-vulvovaginita-u-zhenschin>.
9. Abakarova P.R., Prilepskaya V.N., Mezhevitynova E.A., Bairamova G.R., Ivanova E.V. Current possibilities for effective treatment of vulvovaginal candidiasis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2012;(7):84-86. (In Russ.). Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Sovremennye-vozmozhnosti-effektivnogo-lecheniya-ostrogo-vulvovaginalnogo-kandidoza.html>.

- vozmognosti-effektivnogo-lecheniya-ostrogo-vulvovaginalnogo-kandidoza.html.
10. Jacob L., John M., Kalder M., Kostev K. Prevalence of vulvovaginal candidiasis in gynecological practices in Germany: A retrospective study of 954,186 patients. *Curr Med Mycol.* 2018;4(1):6-11. doi: 10.18502/cmm.4.1.27.
  11. Seifinadergoli Z., Nahidi F., Safaiyan A. Comparison of the efficacy of honey gel and clotrimazole cream in the treatment of vaginal candidiasis symptoms: a randomized clinical trial. *Electron Physician.* 2017;10(6):6904-6911. doi: 10.19082/6904.
  12. Rençber S., Karavana S.Y., Şenyiğit Z.A., Eraç B., Limoncu M.H., Baloğlu E. Mucoadhesive in situ gel formulation for vaginal delivery of clotrimazole: formulation, preparation, and in vitro/in vivo evaluation. *Pharm Dev Technol.* 2017;22(4):551-561. doi: 10.3109/10837450.2016.1163385.

### Информация об авторах:

**Джангишиева Альбина Карагишигаджиевна**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: albina.chervonaya@mail.ru

**Щащенко Елена Петровна**, к.м.н., старший научный сотрудник 2-го гинекологического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: khashchenko\_elena@mail.ru

**Уварова Елена Витальевна**, д.м.н., профессор, руководитель отделения гинекологии детского и юношеского возраста, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: elena-uvarova@yandex.ru

### Information about the authors:

**Albina K. Dzhangishieva**, a postgraduate student, Chair for Obstetrics and Gynecology, Federal State Budget Institution «Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 4, Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russian Federation; e-mail: albina.chervonaya@mail.ru

**Elena P. Khashchenko**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Gynecology Department 2, Federal State Budget Institution «Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 4, Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russian Federation ; e-mail: khashchenko\_elena@mail.ru

**Elena V. Uvarova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pediatric and Adolescent Gynecology, Federal State Budget Institution «Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 4, Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russian Federation; e-mail: elena-uvarova@yandex.ru

### Новости

## ДО 2023 ГОДА РОССИЯ ОКОНЧАТЕЛЬНО ПЕРЕЙДЕТ НА ЧЕТЫРЕХВАЛЕНТНУЮ ВАКЦИНУ ОТ ГРИППА

Минздрав РФ планирует до 2023 г. полностью завершить переход на вакцинацию населения от гриппа четырехвалентными вакцинами. В этом сезоне новая вакцина будет доступна для людей из групп риска.

Четырехвалентная вакцина включает четыре актуальных штамма вирусов гриппа вместо трех – A(H1N1), A(H3N2) и два штамма вирусов гриппа группы В. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, в новом препарате содержится по 15 мкг гемагглютинина (антигена) каждого штамма в одной дозе – всего 60 мкг антигена.

Вакцина против гриппа Гриппол Квадривалент стала первой российской вакциной против четырех штаммов вируса гриппа: 2 вирусов гриппа типа А (H1N1 и H3N2) и вирусов гриппа В 2 линий (В/Ямагата + В/Виктория).

По подсчетам исследователей, по сравнению с используемой сейчас трехвалентной, четырехвалентная вакцина позволила бы предотвратить за сезон в среднем 181 случай заболевания гриппом на 100 тыс. населения дополнительно, при этом объем допол-

нительно предотвращенных затрат мог бы составить почти 2,5 млрд руб.

Эффективность четырехвалентной вакцины против гриппа подтверждается рекомендациями ВОЗ: с 2012 г. организация рекомендует прививать четырехвалентными вакцинами беременных женщин, детей до 5 лет, работников здравоохранения, пожилых людей и пациентов с хроническими заболеваниями.

## В ЧЕХИИ РОДИЛАСЬ ДЕВОЧКА ЧЕРЕЗ 117 ДНЕЙ ПОСЛЕ СМЕРТИ ЕЕ МАТЕРИ

Жительница Чехии со сроком беременности 15 недель была доставлена в больницу после обширного инсульта. Пациентку спасти не удалось – была зафиксирована смерть мозга. Зато врачи сделали все возможное, и спустя 117 дней путем кесарева сечения была рождена здоровая девочка. Родоразрешение было проведено на 34-й неделе беременности, после чего пациентка была отключена от системы искусственного жизнеобеспечения. Вес новорожденной девочки составил 2,13 кг, она была признана абсолютно здоровой. Согласно официальной статистике, это был самый длительный процесс искусственного поддержания беременности у пациентки с зарегистрированной смертью мозга.



## Возможности негормональной коррекции нарушений менструального цикла

**И.В. Кузнецова** , ORCID: 0000-0001-5541-3767, e-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

### Резюме

Нарушения ритма менструаций и симптомы, связанные с менструальным циклом, являются одной из главных причин обращения женщин к гинекологу. После исключения эндокринопатий и органических субстратов менструальных нарушений врач встает перед непростой задачей лечения состояний, которые отражают функциональное неблагополучие организма и его приспособление к высокой стрессовой нагрузке. Гормональная терапия, бесспорно, является основным ресурсом врача-гинеколога, но она не всегда приемлема и решает далеко не все задачи по нормализации психонейроэндокринного статуса. Зависимость функциональных нарушений от стрессовых факторов внешней среды позволяет использовать коррекцию образа жизни, включая рациональное питание и дотацию разнообразных микронутриентов, в программе улучшения качества жизни, устранения психоэмоциональных симптомов и признаков вегетативной дисфункции. В свою очередь, восстановление адаптационного резерва организма становится залогом возвращения менструальной функции.

**Ключевые слова:** менструальный цикл, фертильность, подростки, аменорея, дисменорея, предменструальный синдром, менопауза, приливы жара, микронутриенты

**Для цитирования:** Кузнецова И.В. Возможности негормональной коррекции нарушений менструального цикла. *Медицинский совет*. 2019;(13):16-27. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-16-27.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Non hormonal management options for menstrual cycle irregularities

**Irina V. Kuznetsova** , ORCID: 0000-0001-5541-3767, e-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

### Abstract

Menstrual rhythm disorders and symptoms associated with the menstrual cycle are one of the main reasons for women to make an appointment with a gynecologist. After the endocrinopathies and organic substrates of menstrual irregularities are excluded, the doctor is faced with the difficult task to treat conditions that reflect the functional dysfunction of the body and its adaptation to high stress load. It is beyond argument that hormone therapy is the main resource of a gynecologist, but it is not always acceptable and does not solve all the problems of normalizing psychoneuroendocrine status. The dependence of functional disorders on environmental stress factors allows a doctor to use lifestyle correction, including rational nutrition and adding various micronutrients, in a program to improve the quality of life, eliminate psychoemotional symptoms and symptoms of autonomic dysfunction. In turn, the restoration of the adaptive reserve of the body becomes key to the recovery of menstrual function.

**Keywords:** menstrual cycle, fertility, adolescents, amenorrhea, dysmenorrhea, premenstrual syndrome, menopause, hot flashes, micronutrients

**For citation:** Kuznetsova I.V. Non hormonal management options for menstrual cycle irregularities. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):16-27. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-16-27.

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

### ВВЕДЕНИЕ

Репродуктивная система женщины на протяжении длительного периода – от менархе до менопаузы характеризуется высокой активностью яичников, формирующей под влиянием головного мозга регулярный менструальный цикл [1]. Фолликулогенез в яичниках инициируется во время внутриутробного развития и долгое время

происходит на гонадотропин-независимых стадиях [2], приобретая чувствительность к гонадотропной стимуляции только в периоде полового созревания и переходя на стадию выделения доминантного фолликула [3]. Активность фолликулов увеличивается прямо пропорционально их величине, и фолликул диаметром 16 мм обеспечивает продукцию эстрогенов, достаточную для полноценной пролиферации эндометрия, а по мере даль-

нейшего увеличения секреции эстрадиола формируется пик лютеинизирующего гормона (ЛГ). Созревание гипоталамической регуляции и окончательное исчезновение ингибирующих нейрональных влияний на секрецию гонадолиберина (ГнРГ) завершается установлением позитивной обратной связи и овуляции.

Овуляторный цикл в течение первых нескольких лет характеризуется лютеиновой недостаточностью. Стероидогенная активность желтого тела растет постепенно, отражая становление зрелого типа секреции гонадотропинов с выравниванием по амплитуде и частоте ночного и дневного пульсового ритма, в соответствии с которым устанавливается адекватный стероидогенез в клетках гранулы доминантного фолликула [4]. Окончательное созревание системы «гипоталамус – гипофиз – яичники» означает овуляцию, обеспечивающую полноценную лютеиновую фазу, и наличие овуляций в большинстве регулярных менструальных циклов [5, 6]. Такое зрелое функционирование яичников, внешним показателем которого служит регулярный ритм менструаций, характеризует большую часть репродуктивного периода и обеспечивает возможность зачатия и вынашивания беременности [7].

Функция яичников физиологически угасает вследствие снижения фолликулярного резерва, усиления апоптоза и атрезии фолликулов<sup>1</sup> – эти процессы носят биэкспоненциальный характер и ускоряются более чем в два раза, когда количество фолликулов падает ниже 25 000, в среднем в 37,5 лет. На снижение фолликулярного пула до полной невозможности обеспечить менструацию уходит в среднем 13 лет [8, 9]. За это время при потере овуляции и постепенном уменьшении секреции овариальных гормонов нарушается менструальный цикл, клинически знаменая начало менопаузального перехода, который завершается вместе с последней менструацией [9, 10].

Понятие нормального функционирования репродуктивной системы укладывается в рамки определенных параметров менструального цикла с допустимыми возрастными отклонениями в соответствии со следующими критериями.

**Менархе в возрастных границах от 9 до 16 лет.** Средний возраст менархе составляет в настоящее время 12,4 года. Кровяные выделения из половых путей у девочки до появления вторичных половых признаков считаются аномалией вне зависимости от возраста; отсутствие и менструаций, и вторичных половых признаков расценивается как первичная аменорея уже в 14 лет, поскольку при такой задержке полового развития менархе до 16 лет гарантированно не будет.

**Продолжительность менструального цикла в пределах от 24 до 38 дней.** Индивидуальная вариабельность менструального цикла у женщины зрелого репродуктивного возраста не должна превышать 7 дней; увеличение вариабельности цикла может наблюдаться у здоровых женщин в течение первых 2 лет после менархе и в периоде менопаузального перехода.

**Число дней менструального кровотечения от 3 до 8 и количество теряемой крови до 80 мл.** Менструальным кровотечением называют кровяные выделения, для контроля которых в течение суток требуется более одного стандартного гигиенического средства; кровяные выделения меньшей интенсивности обозначаются как кровомазанье. Для оценки менструальной кровопотери используют специальные опросники.

**Отсутствие кровотечений и кровомазанья помимо циклических менструаций.** Кровомазанье непосредственно перед и после менструального кровотечения считается патологическим, если общее количество дней менструации превышает неделю.

**Отсутствие жалоб, связанных с менструациями.** Женщина не должна испытывать болезненные или другие неприятные симптомы, нарушающие ее повседневную и социальную активность либо требующие применения лекарственных средств, до и во время менструального кровотечения.

**Менопауза не ранее 40 лет.** Менопаузальный переход обычно начинается после 45 лет и заканчивается менопаузой к 50–53 годам. До 55 лет менструации прекращаются более чем у 90% женщин. В течение менопаузального перехода менструальный цикл теряет регулярность и представляет собою эпизоды олигоменореи, аменореи длительностью до 11 месяцев, в худшем случае – аномальные маточные кровотечения.

Менструальный ритм в репродуктивном периоде жизни отражает уровень женского здоровья, возможность зачатия и рождения ребенка [3], то есть тех характеристик, которые, во-первых, свидетельствуют о достаточном физическом ресурсе и, во-вторых, необходимы женщине для самоидентификации и комфортного психологического статуса. Нарушения менструального цикла являются симптомом огромного количества различных заболеваний, как органического, так и функционального происхождения, в равной степени заслуживающих внимания врача ввиду угрозы ближайших и отдаленных осложнений, которые, вне всяких сомнений, должны быть предотвращены до первых признаков их формирования.

Причиной функциональных нарушений менструального цикла является гипоталамическая дисрегуляция [11, 12] в ответ на стрессовое воздействие. В этом процессе участвуют различные нейротрансмиттеры, среди которых аминокислоты, моноамины и пептиды:  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК), глутамат/аспартат, серотонин, ацетилхолин, глицин, дофамин, норэпинефрин, эpineфрин, гистамин, оксид азота, тиреотропин-релизинг-гормон (ТРГ), кортикотропин-релизинг-гормон (КРГ), соматостатин, аргинин вазопрессин, нейропептид Y и окситоцин. Нейротрансмиттеры прямо или опосредованно через нейроны ГнРГ, гонадотропин-ингибирующего гормона (ГниГ) и кинспептина увеличивают или снижают пульсовый ритм секреции ГнРГ [13].

Нарушения ритма менструаций в результате гипоталамической дисфункции в большей степени характерны для подростков и молодых женщин с неустоявшейся

<sup>1</sup> Lobo R. Menopause and aging. In Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 7th ed., Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2014:325–356.

системой нейроэндокринного контроля, более чувствительной к стрессовым воздействиям [14]. Данные расстройства встречаются у 15% подростков, и в их основе чаще лежит ановуляция, ассоциированная с атрезией фолликулов, которая в 70–80% характеризуется нормоэстрогенной и в 10–15% – гипоэстрогенной. Примерно в 10–15% наблюдений у девушек возникает гиперэстрогенная ановуляция, обусловленная персистенцией фолликула. Среди нарушений, связанных с овуляторным циклом, у подростков наиболее часто встречается дисменорея.

В периоде зрелой репродукции функционирование репродуктивной системы отличается стабильностью, и изменения нейрогормонального статуса центральной нервной системы (ЦНС) чаще выключают или нарушают овуляцию, не сопровождаясь расстройствами ритма и манифестируя так называемым идиопатическим бесплодием у женщин, заинтересованных в беременности. Среди функциональных расстройств менструального цикла начинают лидировать заболевания, ассоциированные с регулярной овуляцией, такие как предменструальный синдром (ПМС), наиболее распространенный среди женщин 25–35 лет [15]. ПМС поражает 13–26% популяции, при этом у 3–8% женщин наблюдается предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР), связанное с множественными изменениями психоэмоциональной сферы и поведенческими нарушениями.

В периоде менопаузального перехода утрата регулярного ритма менструаций считается нормальным явлением, и на этот показатель женского здоровья врачи обращают внимание только тогда, когда менструальные кровотечения становятся слишком длительными и обильными. Однако в этом периоде жизни манифестирует другой тип функциональных нейроэндокринных расстройств – климактерический синдром.

Нет ничего удивительного, что дисфункция гипоталамуса, вовлеченная в дистрессовый ответ ЦНС, проявляется не только аномалиями менструального цикла, но и в первую очередь вегетативными неврологическими симптомами и (или) психическими и поведенческими нарушениями. Роль вторичного эндокринного дисбаланса, как системного характера, так и локального, на уровне головного мозга здесь крайне важна, поскольку половые стероиды определяют поведение, настроение, обучение, память и вербальные способности человека [16]. Любые стойкие изменения их секреции отрицательно сказываются на психологическом и эмоциональном контенте личности, снижают работоспособность, могут привести к тревожности и депрессии.

Вегетативные, эмоциональные, мотивационно-поведенческие и когнитивные расстройства при нарушениях менструального цикла могут быть обусловлены дефицитом эстрогенов и прогестерона, дисбалансом катехолаэстрогенов, метаболитов прогестерона и других фракций половых гормонов в головном мозге [17]. Но еще более вероятно их независимое формирование, параллельно с нарушениями менструального цикла, ввиду общей причины, то есть стрессового фактора – эндоген-

ного характера (например, менопаузальный переход) или неблагоприятного воздействия внешней среды, требующего напряжения центральных регулирующих структур [18].

У молодых пациенток с гипоталамической дисфункцией может наблюдаться цереброастенический синдром, в том числе на фоне вегетососудистой дистонии, цефалгический синдром, синдром астеновегетативных дисфункций, пароксизмальные (синкопальные) состояния. Регулярный овуляторный менструальный цикл модифицирует картину вегетативной дистонии, придавая ей циклический характер, зависящий от колебаний уровней половых стероидов – так разворачивается симптомокомплекс ПМС.

В периоде менопаузального перехода дисфункция стареющей нервной системы на фоне снижения и резких колебаний уровней эстрадиола трансформируется в вазомоторные симптомы – приливы жара и ночную потливость [19, 20]. Следует отметить, что приливы жара, будучи патогномичным признаком климактерического синдрома, могут возникать и вне связи с менопаузальным переходом у молодых женщин с регулярным менструальным циклом, что демонстрирует их относительную независимость от гормонального фона. Возникновение приливов связывают с вазомоторной нестабильностью на фоне снижения секреции эстрогенов. У женщин с тяжелыми приливами термонейтральная зона является слишком узкой, в связи с чем даже незначительное повышение температуры или изменение активности нейротрансмиттерных систем приводит к разворачиванию классической картины прилива. Эстрогенный дефицит только «подогревает» реактивность головного мозга, сенсibiliзируя рецепторы серотонина и повышая их чувствительность к внешним и внутренним стимулам.

Ночная потливость считается эквивалентом дневных приливов, но к ней еще в большей степени относится замечание о возможном появлении в молодом возрасте в рамках ПМС и при нарушениях менструального ритма, возникающих после стрессовых событий. Приступы ночной потливости существенно нарушают сон, однако связывать расстройства сна исключительно с пробуждением в результате приливов нельзя. Сон и менструальный цикл представляют собой важнейшие биологические ритмы организма [21], поэтому как в молодом возрасте, так и у женщин в периоде менопаузального перехода расстройства сна являются самостоятельным кластером нарушений со сложным механизмом происхождения, берущим начало в изменениях баланса нейрогормонов в головном мозге [22].

Другие симптомы, определяемые в климактерии терминном «психосоматические», а у молодых женщин понимаемые как «синдром вегетативной дистонии» или – при меньшей выраженности – «вегетативная лабильность», включают повышенную потливость, головокружение, головную боль, мышечные и суставные боли, лабильность артериального давления, сердцебиение, боль в области сердца, снижение слуха или шум в ушах, чувство онемения различных участков тела,

нехватку воздуха в закрытых помещениях. Участие вегетативной нервной системы в развитии данного симптомокомплекса не подвергается сомнению, но причиной нарушений вегетативной регуляции могут быть как гормональные (дефицит эстрогенов), так и негормональные, связанные со стресс-зависимыми расстройствами адаптации факторы.

К эмоциональным и мотивационно-поведенческим симптомам относятся раздражительность, агрессивность, сонливость, слабость, повышенная утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, плаксивость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо. На фоне депрессии могут формироваться нарушения пищевого поведения эмоциогенного характера, но следует отметить, что повышение аппетита часто поддерживается дисгормональными факторами [23]. К перечисленным синдромам присоединяются когнитивные расстройства, включающие нарушения концентрации внимания, переключаемости, умственную истощаемость, что субъективно часто воспринимается как потеря памяти и способности к обучению. Психоэмоциональные жалобы являются отдельным кластером дисфункциональных гипоталамических нарушений, они могут «надевать маски» вегетативной дисфункции, но желательнее дифференцировать синдром вегетативной дистонии и расстройства настроения/поведения.

Аномалии менструального цикла ассоциированы со снижением качества жизни и высоким, в том числе отсроченным, риском нарушений фертильности и заболеваний репродуктивной системы, поэтому нормализация ритма менструаций – необходимая мера по сохранению здоровья и фертильности женщины. Терапия функциональных нарушений менструального цикла далеко не проста и должна формироваться по принципу бережного, щадящего вмешательства. При отсутствии соматизированных нарушений или диагностированных эндокринных заболеваний предпочтение часто отдается негормональным средствам коррекции.

На выбор терапии влияют клинические характеристики нарушений, общий и репродуктивный анамнез, возраст и жизненные цели пациентки. Обязательным компонентом лечения считается коррекция образа жизни, направленная на устранение при возможности стрессового фактора, послужившего причиной нарушений, нормализацию сна и бодрствования, рациональное питание. Последнее часто понимается примитивно, исключительно в контексте повышения/понижения веса, тогда как на самом деле потенциал диеты гораздо мощнее. У здоровых женщин фертильного возраста метаболизм зависит от фаз менструального цикла, что определяет специфику пищевого поведения и потребления тех или иных нутриентов [24], а менструальные нарушения ассоциированы с изменениями макронутриентного и микронутриентного состава пищи [25]. Коррекция макронутриентного состава осуществляется в процессе составления правильного рациона питания. Но для восполнения недостающих микронутриентов необходимо прибегать к их дотации в составе лекарственных и неле-

карственных средств. Расстройства ритма менструаций, ассоциированные с менструальным циклом синдромы и их психовегетативное сопровождение могут успешно купироваться с помощью нелекарственной терапии, включающей витамины, минералы и растительные экстракты в комплексах биологически активных добавок (БАД) к пище.

## КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Среди средств коррекции менопаузальных симптомов наиболее часто используются фитоэстрогены, изолированно или в комплексе с другими биологически активными веществами, как, например, в БАД Эстровэл®. В состав одной женщины капсулы Эстровэла входят изофлавоны сои (не менее 25 мг), диосгенин (не менее 8 мг), аукубин (не менее 240 мг), L-5-гидрокситриптофан (60 мг), индол-3-карбинол (25 мг), токоферола ацетат (15 мг), пиридоксина гидрохлорид (2 мг), фолиевая кислота (200 мкг), витамин K<sub>1</sub> (60 мкг). В приготовлении Эстровэла используются экстракты семян сои, семян гриффонии, корневища с корнями диоскореи, плодов витекса священного.

Близкие по структуре к 17β-эстрадиолу изофлавоны сои связываются с эстрогеновыми рецепторами (ЭР), но транслируют гораздо более избирательный и слабый сигнал по сравнению с эстрадиолом. Ввиду особенностей действия, фитоэстрогены относят к селективным модуляторам эстрогеновых рецепторов (СМЭР), оказывающим антиэстрогенное действие в условиях высокой или эстрогенное действие при низкой эстрогенной насыщенности [26]. Комплекс лиганд-рецептор запускает транскрипцию при участии функциональных активаторов AFI и AFII. Эстрадиол является агонистом AFI и AFII, а средства, сходные по структуре с эндогенным стероидом, экспрессируют только один AF, что приводит к избирательному ответу тканей на их воздействие [27].

Выбор фитоэстрогенов женщинами, имеющими противопоказания к гормональной терапии или не желающими ее применять, поддерживается рядом международных и национальных клинических рекомендаций по ведению женщин в пери- и постменопаузе [28–30]. Изофлавоны сои имеют обширную доказательную базу эффективности в лечении женщин с приливами жара при использовании от 3 до 12 месяцев [31, 32], при этом они способны благоприятно воздействовать на метаболизм и улучшать когнитивные функции [33].

Действие фитоэстрогенов в Эстровэле усиливают витаминные добавки: витамин E – мощный антиоксидант, фолиевая кислота – адаптоген, повышающий способность противостоять стрессам и депрессии, витамин B6 – адаптоген и нейротрофикатор. Дополнительно аминокислота L-5-гидрокситриптофан – натуральный предшественник серотонина – нормализует эмоциональное состояние.

Несмотря на относительную слабость эстрогенного эффекта, изофлавоны сои всегда тестируются на предмет вероятного пролиферативного эффекта. Все без исключений клинические исследования, посвященные

безопасности изофлавонов, подтвердили отсутствие риска гиперплазии эндометрия и заболеваний молочных желез при длительном, до 3 лет, непрерывном применении препаратов в дозах до 90 мг/сут. Но в Эстровэл введен еще один компонент, обеспечивающий дополнительную безопасность от избыточных эстрогенных влияний, – индол-3-карбинол, меняющий тканевой метаболизм эстрогенов в сторону образования слабого 2-гидроксиэстрогена и тем самым снижающий риск эстроген-зависимой пролиферации.

Эффект изофлавонов дозозависим, для купирования вазомоторных симптомов оптимальным считается диапазон 50–90 мг/сут, что соответствует 2–3 капсулам Эстровэла. Но поскольку Эстровэл содержит несколько компонентов, дополняющих друг друга, суточная доза изофлавонов в препарате снижена, и для получения положительного результата может быть достаточно одной капсулы. Поэтому в климактерии Эстровэл рекомендуется повторными курсами длительностью 2–3 месяца в режиме 1–2 капсулы в день. В индивидуальных случаях врач может посоветовать повышение дозы до 3 капс/сут с увеличением продолжительности курса до 12 месяцев [34]. Использование Эстровэла связано с редукцией частоты и интенсивности приливов жара [35]. Помимо этого, согласно нашим данным, его прием способствует редукции симпатикотонии: индекс LF/HF, отражающий выраженность влияний симпатического отдела вегетативной нервной системы (норма до 3,0) при приеме Эстровэла снижался с  $3,6 \pm 1,2$  до  $2,9 \pm 0,8$  ( $p < 0,05$ ). Психовегетативная стабилизация сопровождалась снижением уровня депрессии и тревоги по шкале HADS. Таким образом, Эстровэл улучшает качество жизни женщин в пери- и постменопаузе и может использоваться для коррекции легких или умеренно выраженных климактерических симптомов.

## ГИПОТАЛАМИЧЕСКАЯ АМЕНОРЕЯ

У подростков и молодых женщин с гипоталамической аменореей тоже часто встречаются психовегетативные расстройства, обусловленные как гормональным дефицитом, так и первичным нарушением психонейроэндокринного статуса [14, 36]. Негормональная коррекция, направленная на повышение ресурса адаптации ЦНС, может не только улучшить качество жизни женщин, но и вернуть спонтанные менструации, которые исчезают в результате реализации стрессового гипоталамического ответа. Слабые эстрогены используются в лечении гипоталамической аменореи [36]. Свойство селективной модуляции позволяет применять фитоэстрогены у больных с функциональными расстройствами без опасений заблокировать спонтанное восстановление эстроген-продуцирующей функции яичников.

Для решения задачи восстановления нейроэндокринного контроля на уровне гипоталамуса требуется более высокий уровень стимуляции с помощью СМЭР, поэтому Эстровэл назначается курсом от 3 до 6 месяцев в режиме 2–4 капсулы в день. Успешная апробация данного режи-

ма была выполнена в Уральской ГМА в рамках рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (РПКИ) эффективности Эстровэла у девушек-подростков 15–17 лет с олигоменореей и сопутствующей функциональной неврологической патологией [37]. Продолжительность приема Эстровэла составляла 6 месяцев. В работе было продемонстрировано уменьшение вегетативной дистонии и нормализация фолликулогенеза при отсутствии значимого влияния на уровень гонадотропинов. Наиболее выраженный эффект отмечался при наименьшей длительности менструальной и вегетативной дисфункции, тогда как длительность нарушений более 3 лет была связана с отсутствием положительной динамики. Это подтверждает необходимость раннего начала коррекции функциональных гипоестрогенных состояний и неэффективность фитоэстрогенов при состоявшейся эндокринопатии.

## ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ И ДИСМНОРЕЯ

Известная взаимосвязь потребления отдельных микронутриентов и развития симптомов ПМС позволяет обосновать рекомендации БАД с целью улучшения качества жизни данной категории больных [38, 39]. Эффективность разных пищевых добавок и растительных экстрактов в купировании симптомов ПМС отличается, но Эстровэл содержит несколько компонентов с доказанным положительным результатом клинического применения. Одним из таких компонентов является экстракт витекса священного – признанное средство лечения больных ПМС [40], прошедшее неоднократные испытания в РПКИ. Дополнительную пользу в терапии ПМС оказывают такие компоненты, как L-5-гидрокситриптофан (предшественник серотонина), токоферола ацетат и пиридоксин.

Вопрос, который возникает в связи с рекомендациями применения Эстровэла женщинам с такими разными заболеваниями, как климактерический синдром и ПМС, закономерен, но он имеет свой ответ. Фитоэстрогены – СМЭР растительного происхождения, используются для терапии жалоб, обусловленных дефицитом эстрадиола благодаря своей способности селективно модулировать ЭР. Но индуцируемый эстрадиолом и СМЭР сигнал мембранных ЭР в головном мозге обеспечивает также синтез прогестерона в астроцитах [41], что положительно сказывается на нейрогуморальной регуляции предменструального настроения и поведения.

Применение Эстровэла как средства коррекции предменструальных симптомов оправдывает себя при легких и среднетяжелых формах ПМС, женщинам с ПМДР следует назначать лекарственную терапию. Курс лечения ПМС с помощью Эстровэла составляет не менее 6 месяцев, суточная доза варьирует от 1 до 2 капсул.

В практике ведения больных ПМС используется еще одно средство с многокомпонентным составом – БАД Тайм-фактор® [42]. Его отличие от других БАД, применяемых для коррекции функциональных нарушений женского здоровья, состоит в двухфазном режиме применения, что обосновывается разницей в параметрах мета-

болического профиля в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла у здоровых женщин [43].

Капсулы Тайм-фактора, предназначенные для приема в первую фазу менструального цикла, содержат витамин Е (30 мг), рутин (30 мг), железо (14 мг), фолиевую кислоту (600 мг), глутаминовую кислоту (680 мг), гингеролы (не менее 3 мг). В капсулах второго комплекта присутствуют витамин С (120 мг), магний (60 мг), цинк (15 мг), индол-3-карбинол (50 мг), аукубин (не менее 240 мг). В приготовлении Тайм-фактора используются экстракты корня имбиря, корней дудника, плодов витекса священного.

Уникальный состав Тайм-фактора позволяет повысить стрессоустойчивость организма и существенно улучшить качество жизни. Фолиевая и глутаминовая кислоты положительно влияют на адаптивные процессы в ЦНС [44], что неудивительно, если вспомнить об участии фолата в синтезе нейротрансмиттеров и роли глутамата как одного из нейротрансмиттеров головного мозга. Лютеиновая фаза менструального цикла отличается снижением уровней аминокислот и повышенной утилизацией азота [43], это считается одной из причин развития симптоматики ПМС. Следовательно, дотация фолиевой кислоты и глутамата в течение первой половины цикла создает запас прочности для ЦНС, снижая вероятность появления негативных симптомов. Дополнительная функция фолиевой кислоты заключается в профилактике гипергомоцистеинемии, токсичной для структур головного мозга [45].

Одной из причин развития ПМС считается описанный как самостоятельный синдром дефицит магния, минерала с суточной потребностью до 300–400 мг. Выполняющий функцию кофактора более чем для 300 ферментов, магний прямо или косвенно участвует практически во всех анаболических и катаболических реакциях, обеспечении процессов возбуждения в нервных клетках и цикла сокращения/расслабления гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры [46]. Субклиническое нарушение функций, требующих участия магния, создает благодатную почву для развития метаболических расстройств, артериальной гипертензии, болезней дезадаптации с повышением соматического и психологического напряжения, ростом тревоги и усталости.

Гинекологи сталкиваются с синдромом дефицита магния при ПМС по характерной картине болевых и сердечно-сосудистых симптомов. Магний принимает участие в регуляции артериального давления [47], его нехватка определяет нестабильность артериального давления и склонность к гипертензии у больных ПМС. Комбинированные контрацептивы, часто назначаемые для терапии ПМС, могут существенно снижать содержание магния, что нередко определяет побочные реакции и недостаточную эффективность гормональной терапии [48].

Будучи природным антагонистом кальция, магний блокирует кальциевые каналы в мембране клеток, тем самым поддерживая в них потенциал покоя. В результате магний расслабляет миоциты и тормозит сократительную активность гладких и поперечно-полосатых мышц, оказы-

вая токолитический и противосудорожный эффекты<sup>2</sup> [49]. Одновременно магний подавляет образование эйкозаноидов путем снижения образования циклооксигеназы и 5-липоксигеназы в макрофагах [50]. В виде добавок к пище магний полезен женщинам, переносящим любой вид стрессового воздействия, пациентам с функциональными нарушениями психики, болевыми синдромами, лабильным, склонным к повышению артериального давления, ПМС и дисменореей [46].

Отличия составов Эстровэла и Тайм-фактора позволяют дифференцированно рекомендовать эти БАД женщинам с предменструальным ухудшением самочувствия. Эстровэл предназначен для более старшей возрастной группы с преимущественными нарушениями настроения и вегетативными пароксизмами. Тайм фактор® больше подходит молодому контингенту. Кроме того, особенности компонентов Тайм-фактора создают ему преимущества перед Эстровэлом с позиций рекомендации женщинам, испытывающим болевые симптомы ПМС. Для женщин с дисменореей биологически активные компоненты, составляющие формулу Тайм-фактора, являются средствами оптимального выбора, в т. ч. при совместном использовании с лекарственной терапией нестероидными противовоспалительными средствами или комбинированными оральными контрацептивами.

## ГИПОТАЛАМИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ С НАРУШЕНИЕМ РИТМА МЕНСТРУАЦИЙ

Ановуляция у девушек в течение 1,5–2 лет после менархе является физиологическим феноменом, но непонятно, почему на этом основании к вариантам физиологической нормы относят эпизоды олигоменореи, аменореи и даже аномальных маточных кровотечений. Вне всяких сомнений, эти эпизоды не требуют детального обследования по причине вариабельности гормональной секреции и тем более гормонального вмешательства во избежание нарушений становления системы обратного контроля и пиковой секреции ЛГ. Но минимизация стрессовых воздействий, коррекция образа жизни и применение БАД могут оказать неоценимую помощь в создании комфортных условий для созревания репродуктивной системы и стабилизации менструального ритма у подростков. В более старшем возрасте нарушения ритма менструаций в сопровождении психовегетативной симптоматики означают, при исключении эндокринных заболеваний, гипоталамическую дисфункцию и требуют обязательной коррекции.

Для коррекции проявлений гипоталамической дисфункции у женщин с нормоэстрогенными нарушениями можно рекомендовать Тайм-фактор®. С позиций влияния на характеристики менструального цикла важны такие компоненты Тайм-фактора, как рутин, предотвращающий избыточную кровоточивость, и железо, компенсирующее потерю минерала во время менструации.

<sup>2</sup> Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы между Сциллой и Харибдой: о мисконцепциях и других чудовищах. М.: МЦНМО, 2013. 693 с.

Синергичное действие этих компонентов является про-филакстикой развития сидеропенического синдрома, который, кстати, существенно отражается на функционировании ЦНС и связан с целым рядом негативных симптомов со стороны психики и вегетативного обеспечения.

К достоинствам Тайм-фактора, важным для ведения женщин с гипоталамической дисфункцией, следует отнести широкий набор антиоксидантов. Главными из них заслуженно считаются витамины Е и С. Эмпирическое использование токоферола ацетата в акушерской и гинекологической практике существует несколько десятков лет. Аскорбиновая кислота также прочно обосновалась во многих областях медицины [51], что объясняется двумя обстоятельствами: во-первых, человеческий организм лишен ферментной системы, позволяющей другим животным синтезировать витамин С, во-вторых, витамин практически не депонируется, поэтому его стабильное поступление в организм является условием выживания. С позиций терапии стресс-зависимых менструальных расстройств необходимо знать, что аскорбиновая кислота обслуживает сразу несколько звеньев стрессовой адаптации, в том числе секрецию нейропептидов – КРГ и ТРГ, участвующих в нейроэндокринной регуляции менструального цикла и патогенезе гипоталамической дисфункции.

Среди замыкающих антиоксидантную систему микроэлементов самостоятельную ценность для репродуктивной системы представляет цинк. Несмотря на небольшую потребность в цинке и его достаточное содержание в пищевых продуктах, есть проблемы с поступлением микроэлемента в организм [52], а малая концентрация цинка в плазме крови делает практически невозможным рутинное определение его дефицита. Цинк крайне важен для организма, он входит в состав факторов транскрипции и гистонов, необходимых для процессинга ДНК, играет значимую роль в работе рецепторов ряда гормонов, в частности эстрогенов. После взаимодействия с лигандом ЭР димеризуется и транспортируется в ядро, где процесс связывания с элементами геномной ДНК осуществляет специальный ДНК-связывающий домен, содержащий в своем составе цинк. Поэтому дефицит цинка имеет такой же функциональный эффект, как и эстрогенный дефицит [53], а зависящая от дефицита цинка репрессия ЭР лежит в основе расстройства обратных связей и дисрегуляции секреции гонадотропинов. Причем преодоление такого рода дефицита с помощью эстрогенов не имеет успеха, так как применение гормональной стероидной терапии снижает запасы цинка в организме [48].

Наш опыт 6-месячного применения Тайм-фактора в качестве добавки к пище у подростков и молодых женщин с функциональными расстройствами менструального ритма и вегетативной дисфункцией показал хорошие результаты. Эффект применения биологически-активных компонентов, составляющих уникальную формулу БАД, выразился не только в достоверном снижении выраженности вегетативных нарушений, но и в улучшении характе-

ристическим менструального цикла (сокращении задержек менструаций) у 73% женщин [54]. Сходные результаты демонстрируют и другие авторы [42].

## НАРУШЕНИЯ ОВУЛЯЦИИ ПРИ РЕГУЛЯРНОМ МЕНСТРУАЛЬНОМ РИТМЕ

Наличие в Тайм-факторе антиоксидантов – витаминов С и Е необычайно важно с позиций устранения окислительного стресса – одной из главных причин недостаточности лютеиновой фазы цикла и нарушений имплантационного окна эндометрия [55], лежащих в основе идиопатической субфертильности.

Свободные радикалы, выступающие посредниками между компонентами воспалительной реакции, абсолютно необходимы для овуляции и окончательного созревания ооцита, инициируемого пиком ЛГ. Однако избыток свободных радикалов наносит вред ооциту и лютеинизирующимся клеткам гранулы. Это происходит в результате ингибирования АТФ-азы, снижения содержания АТФ в ооцитах и повреждения митохондрий [56, 57]. Между низким содержанием АТФ и плохим качеством ооцита существует очевидная связь [57], поэтому в физиологическом завершении процесса овуляции крайне важна деятельность системы защиты от свободных радикалов. При нарушении баланса между прооксидантами и антиоксидантной системой возникает окислительный стресс [58], в результате чего образование свободных радикалов выходит из-под контроля, нарушая клеточное дыхание и приводя ко множественным неблагоприятным последствиям, включая снижение фертильности. Причиной тому может стать избыток прооксидантных стрессоров, создаваемый в том числе избыточной массой тела и такими факторами образа жизни, как курение, употребление алкоголя и некоторых медикаментов [55, 59], либо дефицит антиоксидантов, активно расходуемых на нужды организма при действии различных стрессовых факторов и не поступающих в достаточном количестве извне.

Нарушение лютеинизации гранулы и созревания ооцитов при окислительном стрессе носит охранительный характер. Дефицит витаминов-антиоксидантов и таких серьезных участников разрешения тканевого стресса, как фолаты, не только создает условия для развития окислительного стресса, но и сигнализирует о высокой вероятности осложненного течения беременности и формирования пороков развития плода<sup>3</sup> [60]. Поэтому на уровне яичников начинают действовать механизмы защиты от наступления беременности в неблагоприятных условиях, причем заметим, что речь в данном случае идет о субклинической, не имеющей никаких внешних признаков витаминной недостаточности.

Токоферола ацетат и аскорбиновая кислота моделируют чувствительность тканей к половым гормонам [61], следовательно, их гиповитаминоз ухудшает общее состояние тканей репродуктивной системы и регенерацию

<sup>3</sup> Громова О.А., Торшин И.Ю. Применение фолиевой кислоты в акушерстве и гинекологии. М.: РСЦ ЮНЕСКО, 2009. 73 с.

гормоназависимых слизистых оболочек, таких как эндометрий, с исходом как в гипопластическое дистрофическое состояние ткани, так и ее неуправляемую пролиферацию. Витамин Е, помимо антиоксидантного действия, участвует в процессах тканевого дыхания и метаболизме белков, жиров и углеводов, поэтому его недостаточность приводит к множественным последствиям [62], среди которых выключение репродуктивной функции становится вынужденной мерой, предпринимаемой гипоталамусом во имя сохранения гомеостаза.

Витамин С поддерживает системные адаптивные механизмы, включая гемостаз, ангиогенез и проницаемость капилляров, синтез и созревание матрикса соединительной ткани [63], улучшает способность организма усваивать кальций и железо, связывать и выводить токсичные металлы – медь, свинец и ртуть, увеличивает химическую стабильность тиамин, пиридоксин, ретинола, токоферола и фолатов. Вместе с токоферолом витамин С защищает яичники от токсического воздействия и окислительного стресса [64], поддерживая нормальный овариальный цикл в перiovуляторный период и в лютеиновой фазе. Применение витаминов Е и С целесообразно у женщин с компрометированным антиоксидантным статусом, в особенности при метаболических заболеваниях, при сниженном иммунитете, нарушениях менструального цикла, для профилактики последствий окислительного стресса на фоне приема оральной контрацепции и при подготовке к беременности [59, 64].

Для физиологического течения беременности и нормального развития плода крайне важна фолиевая кислота: хорошо известно влияние дефицита фолатов на повышение риска пороков внутриутробного развития, среди которых дефекты нервной трубки, пороки сердца и мочевого тракта<sup>4</sup> [65]. Профилактика перечисленных осложнений, а также гипергомоцистеинемии требует создания депо фолатов на этапе прегравидарной подготовки, и наличие достаточной дозы фолиевой кислоты в Тайм-факторе решает эту задачу.

Таким образом, разумным представляется рекомендовать применение биологически-активных компонентов, собранных в уникальную формулу БАД Тайм-фактор®, женщинам с нарушениями менструального цикла, планирующим беременность, и женщинам с идиопатическим бесплодием, предположительно связанным гипоталамической стресс-зависимой дисрегуляцией.

Наш опыт применения БАД Тайм-фактор® у 25 женщин 22–34 лет с нарушениями менструального цикла на этапе подготовки к беременности продемонстрировал положительные результаты [54]. В нашем исследовании все женщины, планирующие беременность, получали Тайм-фактор® с целью повышения качества жизни, нарушенного психовегетативными расстройствами и менструальной дисфункцией. Нарушения цикла носили стрессозависимый характер и выражались в олигоменорее или ановуляторных расстройствах при регулярном цикле.

Длительность приема Тайм-фактора составляла до 24 недель. Предохранение от беременности не предусматривалось, и в случае ее наступления Тайм-фактор® отменялся досрочно с рекомендациями приема витаминно-минерального комплекса, предназначенного для беременных женщин.

В процессе использования БАД мы наблюдали достоверное снижение среднего балла вегетативной дисфункции и частоты вегетативных расстройств, что отражалось на качестве жизни женщин. Ритм менструаций на фоне приема активных компонентов Тайм-фактора нормализовался у 11 (44%) женщин с исходными нарушениями, имевших исходные нарушения цикла, спонтанная беременность наступила и успешно завершилась у 6 (24%) женщин, и еще у 7 (28%) овуляция была зафиксирована при динамическом наблюдении с использованием УЗИ. Мы отмечали также достоверное увеличение М-эхо, что косвенно свидетельствовало об улучшении функции яичников даже при отсутствии полного положительного эффекта с восстановлением овуляции и позволяло надеяться на улучшение исходов при стимуляции функции яичников в процессе восстановления фертильности.

Полученные нами результаты позволяют рассматривать Тайм-фактор® как неспецифическое средство поддержки репродуктивной системы [54]. Эффекты компонентов Тайм-фактора связаны не только с улучшением психовегетативного статуса и, соответственно, повышением качества жизни, но и нормализацией параметров менструального цикла. Для взрослых женщин это означает еще и создание благоприятных условий для наступления беременности, поэтому Тайм-фактор® можно предлагать в периоде ожидания, рекомендовать перед началом использования вспомогательных репродуктивных технологий женщинам с идиопатическим бесплодием.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Средства для коррекции образа жизни, к которым относятся БАД, предназначены для восполнения недостающих в условиях высокой стрессовой нагрузки микронутриентов и улучшения в результате этого вмешательства адаптации к стрессу. Клиническая ценность БАД состоит прежде всего в повышении качества жизни. Но поскольку функциональные нарушения менструального цикла являются результатом срыва адаптации, повышение стрессоустойчивости ложится в основу их терапии. Длительный многоцелевой процесс, который представляет из себя лечение пациенток с нарушениями менструального цикла, может гибко модифицироваться в зависимости от причины нарушений, возраста больной и конкретных задач, стоящих перед женщиной и клиницистом. При функциональных нарушениях своевременное и рациональное назначение курсов негормональной терапии значительно улучшает прогноз заболеваний. 

<sup>4</sup> Громова О.А., Торшин И.Ю. Применение фолиевой кислоты в акушерстве и гинекологии. М.: РСЦ ЮНЕСКО, 2009. 73 с.

- Perry J.R.B., Murray A., Day F.R., Ong K.K. Molecular insights into the aetiology of female reproductive ageing. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(12):725-734. doi: 10.1038/nrendo.2015.167.
- Jung D., Kee K. Insights into female germ cell biology: from in vivo development to in vitro derivations. *Asian J Androl*. 2015;17(3):415-420. doi: 10.4103/1008-682X.148077.
- Brown J.B. Types of ovarian activity in women and their significance: The continuum (a reinterpretation of early findings). *Hum Reprod Update*. 2011;17(2):141-158. doi: 10.1093/humupd/dmq040.
- Richards J.S., Ascoli M. Endocrine, Paracrine, and Autocrine Signaling Pathways That Regulate Ovation. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(5):313-325. doi: 10.1016/j.tem.2018.02.012.
- Blackwell L.F., Vigil P., Cooke G., d'Arcangues C., Brown J.B. Monitoring of ovarian activity by daily measurement of urinary excretion rates of oestrone glucuronide and pregnanediol glucuronide using the Ovarian Monitor, Part III: Variability of normal menstrual cycle profiles. *Hum Reprod*. 2013;28(12):3306-3315. doi: 10.1093/humrep/det389.
- Prior J.C., Naess M., Langhammer A., Forsmo S. Ovulation Prevalence in Women with Spontaneous Normal-Length Menstrual Cycles – A Population-Based Cohort from HUNT3, Norway. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134473. doi: 10.1371/journal.pone.0134473.
- Vigil P., Lyon C., Flores B., Riosco H., Serrano F. Ovulation, a sign of health. *Linacre Q*. 2017;84(4):343-355. doi: 10.1080/00243639.2017.1394053.
- Donnez J., Dolmans M.M. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1657-1665. doi: 10.1056/NEJMra1614676.
- Hartlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W., Sherman S., Sluss P.M., de Villiers T.J. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril*. 2012;97(4):843-851. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.128.
- O'Connor K.A., Ferrell R., Brindle E., Trumble B., Shofer J., Holman D.J., Weinstein M. Progesterone and ovulation across stages of the transition to menopause. *Menopause*. 2009;16(6):1178-1187. doi: 10.1097/gme.0b013e3181aa192d.
- Unuane D., Tournaye H., Velkeniers B., Poppe K. Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(6):861-873. doi: 10.1016/j.beem.2011.08.001.
- Clarke H., Dhillon R.S., Jayasena C.N. Comprehensive review on kisspeptin and its role in reproductive disorders. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015;30(2):124-141. doi: 10.3803/EnM.2015.30.2.124.
- Tsutsui K., Bentley G.E., Bedecarrats G., Osugi T., Ubuka T., Kriegsfeld L.J. Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) and its control of central and peripheral reproductive function. *Front Neuroendocrinol*. 2010;31(3):284-95. doi: 10.1016/j.yfrne.2010.03.001.
- Борисенко М.Ю., Уварова Е.В., Батырова З.К. Клинико-патогенетические особенности вторичной аменореи у девочек-подростков при нормогонадотропинемии (аналитический обзор). *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2014;3(3):23-36. Режим доступа: [http://rzdop.geotar.ru/cgi-bin/unishell?usr\\_data=click\(cur\\_user\\_change\\_languages\(ru,jarticles\\_repr,322\)\)&SSr=23013416c812f1fffff27c\\_07e309140c1715-2426](http://rzdop.geotar.ru/cgi-bin/unishell?usr_data=click(cur_user_change_languages(ru,jarticles_repr,322))&SSr=23013416c812f1fffff27c_07e309140c1715-2426).
- Ryu A., Kim T.H. Premenstrual syndrome: A mini review. *Maturitas*. 2015;82(4):436-440. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.08.010.
- Toffoletto S., Latzenberger R., Gingnell M., Sundström-Poromaa I., Comasco E. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;50(5):28-52. doi: 10.1016/j.psneuen.2014.07.025.
- Lokuge S., Frey B.N., Foster J.A., Soares C.N., Steiner M. Depression in women: windows of vulnerability and new insights into the link between estrogen and serotonin. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(11):e1563-e1569. doi: 10.4088/JCP.11cm07089.
- Henderson V.W. Memory at midlife: perception and misperception. *Menopause*. 2009;16(4):635-636. doi: 10.1097/gme.0b013e3181a72622.
- Skurnick J.H., Weiss G., Goldsmith L.T., Santoro N., Crawford S. Longitudinal changes in hypothalamic and ovarian function in perimenopausal women with anovulatory cycles: relationship with vasomotor symptoms. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1127-1134. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.031.
- Ziv-Gal A., Flaws J.A. Factors that may influence the experience of hot flashes by healthy middle-aged women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(10):1905-1914. doi: 10.1089/jwh.2009.1852.
- Van Reen E., Kiesner J. Individual differences in self-reported difficulty sleeping across the menstrual cycle. *Arch Womens Ment Health*. 2016;19(4):599-608. doi: 10.1007/s00737-016-0621-9.
- Shechter A., Lesperance P., Ng Ying Kin N.M., Boivin D.B. Pilot investigation of the circadian plasma melatonin rhythm across the menstrual cycle in a small group of women with premenstrual dysphoric disorder. *PLoS One*. 2012;7(12):e51929. doi: 10.1371/journal.pone.0051929.
- Yen J.Y., Chang S.J., Ko C.H., Yen C.F., Chen C.S., Yeh Y.C., Chen C.C. The high-sweet-fat food craving among women with premenstrual dysphoric disorder: emotional response, implicit attitude and rewards sensitivity. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(8):1203-1212. doi: 10.1016/j.psneuen.2010.02.006.
- Gorczyca A.M., Sjaarda L.A., Mitchell E.M., Perkins N.J., Schliep K.C., Wactawski-Wende J., Mumford S.L. Changes in macronutrient, micronutrient, and food group intakes throughout the menstrual cycle in healthy, premenopausal women. *Eur J Nutr*. 2016;55(5):1181-1188. doi: 10.1007/s00394-015-0931-0.
- Draper C.F., Duisters K., Weger B., Chakrabarti A., Harms A.C., Brennan L., Hankemeier T., Goulet L., Konz T., Martin F.P., Moco S., van der Greef J. Menstrual cycle rhythmicity: metabolic patterns in healthy women. *Sci Rep*. 2018;8(1):14568. doi: 10.1038/s41598-018-32647-0.
- Feng Q., O'Malley B.W. Nuclear Receptor Modulation – Role of Coregulators in Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) Actions. *Steroids*. 2014;90:39-43. doi: 10.1016/j.steroids.2014.06.008.
- Martinkovich S., Shah D., Lobo Planey S., Arnott J.A. Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1437-1452. doi: 10.2147/CIA.S66690.
- Baber R.J., Panay N., Fenton A., and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
- Cardini F., Lesi G., Lombardo F., van der Sluis C. MSCG – Menopause Survey Collaborative Group. The use of complementary and alternative medicine by women experiencing menopausal symptoms in Bologna. *BMC Womens Health*. 2010;10(7):7. doi: 10.1186/1472-6874-10-7.
- NAMS Position Statement. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015;22(11):1155-1172; quiz 1173-4. doi: 10.1097/GME.0000000000000546.
- Evans M., Elliott J.G., Sharma P., Berman R., Guthrie N. The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: a multi-center, randomized, placebo-controlled study. *Maturitas*. 2011;68(2):189-196. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.11.012.
- Imhof M., Gocan A., Imhof M., Schmidt M. Soy germ extract alleviates menopausal hot flushes: placebo-controlled double-blind trial. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(7):961-970. doi: 10.1038/s41430-018-0173-3.
- Henderson V.W., John J.A., Hodis N.H., Kono N., McCleary C.A., Franke A.A., Mack W.J. Long-term soy isoflavone supplementation and cognition in women: A randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;78(23):1841-1848. doi: 10.1212/WNL.0b013e318258f822.
- Портяникова Н.П., Лазарева Н.В., Пикалова М.В., Веревкина О.М. Сравнительная эффективность различных методов терапии климактерического синдрома. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2011;3(5):52-55. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/sravnitel'naya-effektivnost'-razlichnyh-metodov-terapii-klimaktericheskogo-sindroma>.
- Кудина Е.В. Коррекция клинических проявлений климактерического синдрома: роль фитостероидов. *Справочник полклинического врача*. 2018;(1-2):12-14. Режим доступа: [https://con-med.ru/magazines/physician/physician-01-2018/patsient\\_s\\_sinkopalnym\\_sostoyaniem\\_na\\_prieme\\_u\\_tera-pevta\\_algoritm\\_obsledovaniya/](https://con-med.ru/magazines/physician/physician-01-2018/patsient_s_sinkopalnym_sostoyaniem_na_prieme_u_tera-pevta_algoritm_obsledovaniya/).
- Gordon C.M., Ackerman K.E., Berga S.L., Kaplan J.R., Mastorakos G., Misra M., Murad M.H., Santoro N.F., Warren M.P. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1413-1439. doi: 10.1210/jc.2017-00131.
- Лаврентьева И.В., Сулимов А.В., Обосколова Т.А. Опыт применения препарата эстровэл у девочек с первичной олигоменореей и сопутствующей неврологической патологией. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2008;(6):50-54. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12972610>.
- Chocano-Bedoya P.O., Manson J.E., Hankinson S.E., Johnson S.R., Chasan-Taber L., Ronnenberg A.G., Bigelow C., Bertone-Johnson E.R. Intake of selected minerals and risk of premenstrual syndrome. *Am J Epidemiol*. 2013;177(10):1118-1127. doi: 10.1093/aje/kws363.
- Whelan A.M., Jurgens T.M., Naylor H. Herbs, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review. *Can J Clin Pharmacol*. 2009;16(3):407-429. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Herbs%2C+vitamins+and+minerals+in+the+treatment+of+premenstrual+syndrome%3A+a+systematic+review>.
- Nevatte T., O'Brien P.M.S., Bäckström T., Brown C., Dennerstein L., Endicott J., Epperson C.N., Eriksson E., Freeman E.W., Halbreich U.,

- Ismail K., Panay N., Pearlstein T., Rapkin A., Reid R., Rubinow D., Schmidt P., Steiner M., Studd J., Sundström-Poromaa I., Yonkers K. ISPM consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health*. 2013;16(4): 279-291. doi: 10.1007/s00737-013-0346-y.
41. Kuo J., Hamid N., Bondar G., Prossnitz E.R., Micevych P. Membrane estrogen receptors stimulate intracellular calcium release and progesterone synthesis in hypothalamic astrocytes. *J Neurosci*. 2010;30(39):12950-12957. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1158-10.2010.
42. Свидинская Е.А., Есина Е.В. Возможности витаминно-минерального комплекса тайм фактор для коррекции нарушений менструального цикла и уменьшения проявлений предменструального синдрома. *РМЖ. Мать и дитя*. 2015;(14):825-829. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vozmoghnosti\\_ispolzovaniya\\_vitaminno-mineralnogo\\_kompleksa\\_Taym\\_Faktor\\_dlya\\_korrekcii\\_narusheniy\\_menstrualnogo\\_cikla\\_i\\_umenysheniya\\_proyavleniy\\_predmenstrualnogo\\_sindroma/](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vozmoghnosti_ispolzovaniya_vitaminno-mineralnogo_kompleksa_Taym_Faktor_dlya_korrekcii_narusheniy_menstrualnogo_cikla_i_umenysheniya_proyavleniy_predmenstrualnogo_sindroma/).
43. Wallace M., Hashim Y.Z., Wingfield M., Culliton M., McAuliffe F., Gibney M.J., Brennan L. Effects of menstrual cycle phase on metabolic profiles in premenopausal women. *Hum Reprod*. 2010;25(4):949-956. doi: 10.1093/humrep/deq011.
44. Gupta R., Chattopadhyay D. Glutamate is the chemotaxis-inducing factor in placental extracts. *Amino Acids*. 2009;37(2):359-366. doi: 10.1007/s00726-008-0162-2.
45. Hoffman M. Hypothesis: hyperhomocysteinemia is an indicator of oxidant stress. *Med Hypotheses*. 2011;77(6):1088-1093. doi: 10.1016/j.mehy.2011.09.009.
46. Romani A.M. Magnesium in health and disease. *Met Ions Life Sci*. 2013;(13):49-79. doi: 10.1007/978-94-007-7500-8\_3.
47. Afsar B., Elsurur R. The relationship between magnesium and ambulatory blood pressure, augmentation index, pulse wave velocity, total peripheral resistance, and cardiac output in essential hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(1):28-35. doi: 10.1016/j.jash.2013.10.006.
48. Akinloye O., Adebayo T.O., Oguntibeju O.O., Oparinde D.P., Ogunyemi E.O. Effects of contraceptives on serum trace elements, calcium and phosphorus levels. *West Ind Med J*. 2011;60(3):308-315. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22224344>.
49. Геворгян А.П., Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Арсланян К.Н. Первичная дисменорея девочек-подростков как предиктор развития недифференцированной дисплазии соединительной ткани (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2017;23(3):77-85. doi: 10.17116/repro201723377-85.
50. Xie C., Li X., Wu J., Liang Z., Deng F., Xie W., Zhu M., Zhu J., Zhu W., Geng S., Zhong C. Anti-inflammatory Activity of Magnesium Isoglycyrrhizinate Through Inhibition of Phospholipase A2/Arachidonic Acid Pathway. *Inflammation*. 2015;38(4):1639-1648. doi: 10.1007/s10753-015-0140-2.
51. Moores J. Vitamin C: a wound healing perspective. *Br J Community Nurs*. 2013;(Suppl 6):S8-11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24796079>.
52. Imaeda N., Kuriki K., Fujiwara N., Goto C., Tokudome Y., Tokudome S. Usual dietary intakes of selected trace elements (Zn, Cu, Mn, I, Se, Cr, and Mo) and biotin revealed by a survey of four-season 7-consecutive day weighed dietary records in middle-aged Japanese dietitians. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2013;59(4):281-288. doi: 10.3177/jnsv.59.281.
53. Takacs P., Jaramillo S., Zhang Y., Datar R., Williams A., Olczyk J., Candiotti K., Medina C.A. The effects of PPAR $\delta$  agonist and zinc on ovariectomized rats' vagina. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2013;19(3):126-131. doi: 10.1097/SPV.0b013e31828746e9.
54. Кузнецова И.В., Шевелева Т.В., Юсупов М.И. Эффективность витаминно-растительного комплекса в лечении нарушений менструального цикла у молодых женщин. *Гинекология*. 2013;15(2):29-33. Режим доступа: [https://con-med.ru/magazines/gynecology/gynecology-02-2013/effektivnost\\_vitaminno\\_rastitelnogo\\_kompleksa\\_v\\_lichenii\\_narusheniy\\_menstrualnogo\\_tsikla\\_u\\_molodykh/](https://con-med.ru/magazines/gynecology/gynecology-02-2013/effektivnost_vitaminno_rastitelnogo_kompleksa_v_lichenii_narusheniy_menstrualnogo_tsikla_u_molodykh/).
55. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., Shaman A., Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:49. doi: 10.1186/1477-7827-10-49.
56. Lawlor D.W., Tezara W. Causes of decreased photosynthetic rate and metabolic capacity in water-deficient leaf cells: a critical evaluation of mechanisms and integration of processes. *Ann Bot*. 2009;103(4):561-579. doi: 10.1093/aob/mcn244.
57. Wang L.Y., Wang D.H., Zou X.Y., Xu C.M. Mitochondrial functions on oocytes and preimplantation embryos. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2009;10(7):483-492. doi: 10.1631/jzus.B0820379.
58. Pagano G., Talamanca A.A., Castello G., Cordero M.D., d'Ischia M., Gadaleta M.N., Pallardo F.V., Petrović S., Tiano L., Zatterale A. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction across broad-ranging pathologies: toward mitochondria-targeted clinical strategies. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;541230. doi: 10.1155/2014/541230.
59. De Groote D., d'Hauterive S.P., Pintiaux A., Balteau B., Gerday C., Claesen J., Foidart J.M. Effects of oral contraception with ethinylestradiol and drospirenone on oxidative stress in women 18-35 years old. *Contraception*. 2009;80(2):187-193. doi: 10.1016/j.contraception.2009.02.015.
60. Fares S., Sethom M.M., Khouaja-Mokrani C., Jabnoun S., Feki M., Kaabachi N. Vitamin A, E, and D deficiencies in tunisian very low birth weight neonates: prevalence and risk factors. *Pediatr Neonatol*. 2014;55(3):196-201. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.09.006.
61. Lebovitz O., Orvieto R. Treating patients with «thin» endometrium – an ongoing challenge. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(6):409-414. doi: 10.3109/09513590.2014.906571.
62. Baumgartner M.R. Vitamin-responsive disorders: cobalamin, folate, biotin, vitamins B1 and E. *Handb Clin Neurol*. 2013;(113):1799-1810. doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00049-6.
63. Gürgen S.G., Erdoğan D., Elmas C., Kaplanoğlu G.T., Ozer C. Chemoprotective effect of ascorbic acid,  $\alpha$ -tocopherol, and selenium on cyclophosphamide-induced toxicity in the rat ovary. *Nutrition*. 2013;29(5):777-784. doi: 10.1016/j.nut.2012.11.004.
64. Zal F., Mostafavi-Pour Z., Amini F., Heidari A. Effect of vitamin E and C supplements on lipid peroxidation and GSH-dependent antioxidant enzyme status in the blood of women consuming oral contraceptives. *Contraception*. 2012;86(1):62-66. doi: 10.1016/j.contraception.2011.11.006.
65. Mosley B.S., Cleves M.A., Siega-Riz A.M., Shaw G.M., Canfield M.A., Waller D.K., Werler M.M., Hobbs C.A. Neural tube defects and maternal folate intake among pregnancies conceived after folic acid fortification in the United States. *Am J Epidemiol*. 2009;169(1):9-17. doi: 10.1093/aje/kwn331.

## References

1. Perry J.R.B., Murray A., Day F.R., Ong K.K. Molecular insights into the aetiology of female reproductive ageing. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(12):725-734. doi: 10.1038/nrendo.2015.167.
2. Jung D., Kee K. Insights into female germ cell biology: from in vivo development to in vitro derivations. *Asian J Androl*. 2015;17(3):415-420. doi: 10.4103/1008-682X.148077.
3. Brown J.B. Types of ovarian activity in women and their significance: The continuum (a reinterpretation of early findings). *Hum Reprod Update*. 2011;17(2):141-158. doi: 10.1093/humupd/dmq040.
4. Richards J.S., Ascoli M. Endocrine, Paracrine, and Autocrine Signaling Pathways That Regulate Ovation. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(5):313-325. doi: 10.1016/j.tem.2018.02.012.
5. Blackwell L.F., Vigil P., Cooke G., d'Arcangues C., Brown J.B. Monitoring of ovarian activity by daily measurement of urinary excretion rates of oestrone glucuronide and pregnanediol glucuronide using the Ovarian Monitor, Part III: Variability of normal menstrual cycle profiles. *Hum Reprod*. 2013;28(12):3306-3315. doi: 10.1093/humrep/det389.
6. Prior J.C., Naess M., Langhammer A., Forsmo S. Ovulation Prevalence in Women with Spontaneous Normal-Length Menstrual Cycles – A Population-Based Cohort from HUNT3, Norway. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134473. doi: 10.1371/journal.pone.0134473.
7. Vigil P., Lyon C., Flores B., Riaseco H., Serrano F. Ovulation, a sign of health. *Linacre Q*. 2017;84(4):343-355. doi: 10.1080/00243639.2017.1394053.
8. Donne J., Dolmans M.M. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1657-1665. doi: 10.1056/NEJMra1614676.
9. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W., Sherman S., Sluss P.M., de Villiers T.J. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril*. 2012;97(4):843-851. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.128.
10. O'Connor K.A., Ferrell R., Brindle E., Trumble B., Shofer J., Holman D.J., Weinstein M. Progesterone and ovulation across stages of the transition to menopause. *Menopause*. 2009;16(6):1178-1187. doi: 10.1097/gme.0b013e3181aa192d.
11. Unuane D., Tournaye H., Velkeniers B., Poppe K. Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(6):861-873. doi: 10.1016/j.beem.2011.08.001.
12. Clarke H., Dhillo W.S., Jayasena C.N. Comprehensive review on kisspeptin and its role in reproductive disorders. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015;30(2):124-141. doi: 10.3803/EnM.2015.30.2.124.
13. Tsutsui K., Bentley G.E., Bedecarrats G., Osugi T., Ubuka T., Kriegsfeld L.J. Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) and its control of

- central and peripheral reproductive function. *Front Neuroendocrinol.* 2010;31(3):284-95. doi: 10.1016/j.yfrne.2010.03.001.
14. Borisenko M.Yu., Uvarova E.V., Batyrova Z.K. Clinical and pathogenetic features of secondary amenorrhea in adolescent girls with normogonadotropinemia (analytical review). *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health.* 2014;(3):23-36. (In Russ.) Available at: [http://rzdop.geotar.ru/cgi-bin/unishell?usr\\_data=click\(cur\\_user,change\\_languages\(ru,jarticles\\_repr,322\)\)&SSr=23013416c8127fffff27c\\_07e309140c1715-2426](http://rzdop.geotar.ru/cgi-bin/unishell?usr_data=click(cur_user,change_languages(ru,jarticles_repr,322))&SSr=23013416c8127fffff27c_07e309140c1715-2426).
  15. Ryu A., Kim T.H. Premenstrual syndrome: A mini review. *Maturitas.* 2015;82(4):436-440. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.08.010.
  16. Toffoletto S., Lanzenberger R., Gingnell M., Sundström-Poromaa I., Comasco E. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;50:28-52. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.07.025.
  17. Lokuge S., Frey B.N., Foster J.A., Soares C.N., Steiner M. Depression in women: windows of vulnerability and new insights into the link between estrogen and serotonin. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(11):e1563- e1569. doi: 10.4088/JCP.11com07089.
  18. Henderson V.W. Memory at midlife: perception and misperception. *Menopause.* 2009;16(4):635-636. doi: 10.1097/gme.0b013e3181a72622.
  19. Skurnick J.H., Weiss G., Goldsmith L.T., Santoro N., Crawford S. Longitudinal changes in hypothalamic and ovarian function in perimenopausal women with anovulatory cycles: relationship with vasomotor symptoms. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1127-1134. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.031.
  20. Ziv-Gal A., Flaws J.A. Factors that may influence the experience of hot flashes by healthy middle-aged women. *J Womens Health (Larchmt).* 2010;19(10):1905-1914. doi: 10.1089/jwh.2009.1852.
  21. Van Reen E., Kiesner J. Individual differences in self-reported difficulty sleeping across the menstrual cycle. *Arch Womens Ment Health.* 2016;19(4):599-608. doi: 10.1007/s00737-016-0621-9.
  22. Shechter A., Lesperance P., Ng Ying Kin N.M., Boivin D.B. Pilot investigation of the circadian plasma melatonin rhythm across the menstrual cycle in a small group of women with premenstrual dysphoric disorder. *PLoS One.* 2012;7(12):e51929. doi: 10.1371/journal.pone.0051929.
  23. Yen J.Y., Chang S.J., Ko C.H., Yen C.F., Chen C.S., Yeh Y.C., Chen C.C. The high-sweet-fat food craving among women with premenstrual dysphoric disorder: emotional response, implicit attitude and rewards sensitivity. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35(8):1203-1212. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.02.006.
  24. Gorczyca A.M., Sjaarda L.A., Mitchell E.M., Perkins N.J., Schliep K.C., Wactawski-Wende J., Mumford S.L. Changes in macronutrient, micronutrient, and food group intakes throughout the menstrual cycle in healthy, premenopausal women. *Eur J Nutr.* 2016;55(3):1181-1188. doi: 10.1007/s00394-015-0931-0.
  25. Draper C.F., Duisters K., Weger B., Chakrabarti A., Harms A.C., Brennan L., Hankemeier T., Goulet L., Konz T., Martin F.P., Moco S., van der Greef J. Menstrual cycle rhythmicity: metabolic patterns in healthy women. *Sci Rep.* 2018;8(1):14568. doi: 10.1038/s41598-018-32647-0.
  26. Feng Q., O'Malley B.W. Nuclear Receptor Modulation – Role of Coregulators in Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) Actions. *Steroids.* 2014;90:39-43. doi: 10.1016/j.steroids.2014.06.008.
  27. Martinkovich S., Shah D., Lobo Planey S., Arnott J.A. Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1437-1452. doi: 10.2147/CIA.S66690.
  28. Baber R.J., Panay N., Fenton A., and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
  29. Cardini F., Lesi G., Lombardo F., van der Sluijs C. MSCG – Menopause Survey Collaborative Group. The use of complementary and alternative medicine by women experiencing menopausal symptoms in Bologna. *BMC Womens Health.* 2010;10:7. doi: 10.1186/1472-6874-10-7.
  30. NAMS Position Statement. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2015;22(11):1155-1172; quiz 1173-4. doi: 10.1097/GME.0000000000000546.
  31. Evans M., Elliott J.G., Sharma P., Berman R., Guthrie N. The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: a multi-center, randomized, placebo-controlled study. *Maturitas.* 2011;68(2):189-196. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.11.012.
  32. Imhof M., Gocan A., Imhof M., Schmidt M. Soy germ extract alleviates menopausal hot flashes: placebo-controlled double-blind trial. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(7):961-970. doi: 10.1038/s41430-018-0173-5.
  33. Henderson V.W., John J.A., Hodis N.H., Kono N., McCleary C.A., Franke A.A., Mack W.J. Long-term soy isoflavone supplementation and cognition in women: A randomized, controlled trial. *Neurology.* 2012;78(23):1841-1848. doi: 10.1212/WNL.0b013e318258f822.
  34. Portyannikova N.P., Lazareva N.V., Pikalova M.V., Verrevkina O.M. Comparative value of the various therapeutic methods in climacteric syndrome. *Mat' i ditya v Kuzbasse = Mother and Baby in Kuzbass.* 2011;(3):52-55. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/sravnitel'naya-effektivnost-razlichnyh-metodov-terapii-klimaktericheskogo-sindroma>.
  35. Kudina E.V. Management of the clinical manifestations of menopausal syndrome: role of phytoestrogens. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Polyclinic Physician's Reference.* 2018;(1-2):12-14. (In Russ.) Available at: [https://con-med.ru/magazines/physician/physician-01-2018/patsient\\_s\\_sinkopalnym\\_sostoyaniem\\_na\\_prieme\\_u\\_terapectva\\_algoritm\\_obsledovaniya/](https://con-med.ru/magazines/physician/physician-01-2018/patsient_s_sinkopalnym_sostoyaniem_na_prieme_u_terapectva_algoritm_obsledovaniya/).
  36. Gordon C.M., Ackerman K.E., Berga S.L., Kaplan J.R., Mastorakos G., Misra M., Murad M.H., Santoro N.F., Warren M.P. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1413-1439. doi: 10.1210/nc.2017-00131.
  37. Lavrentieva I.V., Sulimov A.V., Oboskalova T.A. The use of drug Estrovel in girls with primary oligomenorrhea and accompanying neurological pathology. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health.* 2008;(6):50-54. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12972610>.
  38. Chocano-Bedoya P.O., Manson J.E., Hankinson S.E., Johnson S.R., Chasan-Taber L., Ronnenberg A.G., Bigelow C., Bertone-Johnson E.R. Intake of selected minerals and risk of premenstrual syndrome. *Am J Epidemiol.* 2013;177(10):1118-1127. doi: 10.1093/aje/kws363.
  39. Whelan A.M., Jurgens T.M., Naylor H. Herbs, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review. *Can J Clin Pharmacol.* 2009;16(3):407-429. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Herbs%2C+vitamins+and+minerals+in+the+treatment+of+premenstrual+syndrome%3A+a+systematic+review>.
  40. Nevatte T., O'Brien P.M.S., Bäckström T., Brown C., Dennerstein L., Endicott J., Epperson C.N., Eriksson E., Freeman E.W., Halbreich U., Ismail K., Panay N., Pearlstein T., Rapkin A., Reid R., Rubinow D., Schmidt P., Steiner M., Studd J., Sundström-Poromaa I., Yonkers K. ISPMDC consensus of menopause-related premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health.* 2013;16(4):279-291. doi: 10.1007/s00737-013-0346-y.
  41. Kuo J., Hamid N., Bondar G., Prossnitz E.R., Micevych P. Membrane estrogen receptors stimulate intracellular calcium release and progesterone synthesis in hypothalamic astrocytes. *J Neurosci.* 2010;30(39):12950-12957. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1158-10.2010.
  42. Svidinskaya E.A., Esina E.V. Vitamin-mineral complex Time Factor options for the management of menstrual irregularities and reduction of manifestations of premenstrual syndrome. *RMZH. Mat' i ditya = RMJ.* 2015;(14):825-829. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vozmognosti\\_ispolzovaniya\\_vitaminno-mineralnogo\\_kompleksa\\_Taym\\_Faktor\\_dlya\\_korrekcii\\_narusheniy\\_menstrualnogo\\_cikla\\_i\\_umenysheniya\\_proyavleniy\\_predmenstrualnogo\\_sindroma/](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vozmognosti_ispolzovaniya_vitaminno-mineralnogo_kompleksa_Taym_Faktor_dlya_korrekcii_narusheniy_menstrualnogo_cikla_i_umenysheniya_proyavleniy_predmenstrualnogo_sindroma/).
  43. Wallace M., Hashim Y.Z., Windfield M., Culliton M., McAuliffe F., Gibney M.J., Brennan L. Effects of menstrual cycle phase on metabolomic profiles in premenopausal women. *Hum Reprod.* 2010;25(4):949-956. doi: 10.1093/humrep/deq011.
  44. Gupta R., Chattopadhyay D. Glutamate is the chemotaxis-inducing factor in placental extracts. *Amino Acids.* 2009;37(2):359-366. doi: 10.1007/s00726-008-0162-2.
  45. Hoffman M. Hypothesis: hyperhomocysteinemia is an indicator of oxidant stress. *Med Hypotheses.* 2011;77(6):1088-1093. doi: 10.1016/j.mehy.2011.09.009.
  46. Romani A.M. Magnesium in health and disease. *Met Ions Life Sci.* 2013;(13):49-79. doi: 10.1007/978-94-007-7500-8\_3.
  47. Afsar B., Eslurer R. The relationship between magnesium and ambulatory blood pressure, augmentation index, pulse wave velocity, total peripheral resistance, and cardiac output in essential hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(1):28-35. doi: 10.1016/j.jash.2013.10.006.
  48. Akinloye O., Adebayo T.O., Oguntibeju O.O., Oparinde D.P., Ogunyemi E.O. Effects of contraceptives on serum trace elements, calcium and phosphorus levels. *West Ind Med J.* 2011;60(3):308-315. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22224344>.
  49. Gevorgyan A.P., Sibirskaya E.V., Adamyan L.V., Arslanyan K.N. Primary dysmenorrhea in adolescent girls as a predictor of the development of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction.* 2017;23(3):77-85. (In Russ.) doi: 10.17116/repro201723377-85.
  50. Xie C., Li X., Wu J., Liang Z., Deng F., Xie W., Zhu M., Zhu J., Zhu W., Geng S., Zhong C. Anti-inflammatory Activity of Magnesium Isoglycyrrhizinate Through Inhibition of Phospholipase A2/Arachidonic Acid Pathway. *Inflammation.* 2015;38(4):1639-1648. doi: 10.1007/s10753-015-0140-2.
  51. Moores J. Vitamin C: a wound healing perspective. *Br J Community Nurs.* 2013;(Suppl. 16):S8-11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24796079>.

52. Imaeda N., Kuriki K., Fujiwara N., Goto C., Tokudome Y., Tokudome S. Usual dietary intakes of selected trace elements (Zn, Cu, Mn, I, Se, Cr, and Mo) and biotin revealed by a survey of four-season 7-consecutive day weighed dietary records in middle-aged Japanese dietitians. *J Nutr Sci Vitaminol. (Tokyo)*. 2013;59(4):281–288. doi: 10.3177/jnsv.59.281.
53. Takacs P., Jaramillo S., Zhang Y., Datar R., Williams A., Olczyk J., Candiotti K., Medina C.A. The effects of PPAR $\alpha$  agonist and zinc on ovariectomized rats' vagina. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2013;19(3):126–131. doi: 10.1097/SPV.0b013e31828746e9.
54. Kuznetsova I.V., Sheveleva T.V., Yusupov M.I. Effectiveness of the vitamin-plank complex in the treatment of menstrual irregularities in young women. *Ginekologiya = Gynaecology*. 2013;15(2):29–33. (In Russ.) Available at: [https://con-med.ru/magazines/gynecology/gynecology-02-2013/effektivnost\\_vitaminno\\_rastitelnogo\\_kompleksa\\_v\\_lechenii\\_narusheniy\\_menstrualnogo\\_tsikla\\_u\\_molodykh/](https://con-med.ru/magazines/gynecology/gynecology-02-2013/effektivnost_vitaminno_rastitelnogo_kompleksa_v_lechenii_narusheniy_menstrualnogo_tsikla_u_molodykh/)
55. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., Shaman A., Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:49. doi: 10.1186/1477-7827-10-49.
56. Lawlor D.W., Tezara W. Causes of decreased photosynthetic rate and metabolic capacity in water-deficient leaf cells: a critical evaluation of mechanisms and integration of processes. *Ann Bot*. 2009;103(4):561–579. doi: 10.1093/aob/mcn244.
57. Wang L.Y., Wang D.H., Zou X.Y., Xu C.M. Mitochondrial functions on oocytes and preimplantation embryos. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2009;10(7):483–492. doi: 10.1631/jzus.B0820379.
58. Pagano G., Talamanca A.A., Castello G., Cordero M.D., d'Ischia M., Gadaleta M.N., Pallardó F.V., Petrović S., Tiano L., Zatterale A. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction across broad-ranging pathologies: toward mitochondria-targeted clinical strategies. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;541230. doi: 10.1155/2014/541230.
59. De Groot D., d'Hauterive S.P., Pintiaux A., Balteau B., Gerday C., Claesen J., Foidart J.M. Effects of oral contraception with ethinylestradiol and drospirenone on oxidative stress in women 18–35 years old. *Contraception*. 2009;80(2):187–193. doi: 10.1016/j.contraception.2009.02.015.
60. Fares S., Sethom M.M., Khouaja-Mokrani C., Jabnoun S., Feki M., Kaabachi N. Vitamin A, E, and D deficiencies in tunisian very low birth weight neonates: prevalence and risk factors. *Pediatr Neonatol*. 2014;55(3):196–201. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.09.006.
61. Lebovitz O., Orvieto R. Treating patients with «thin» endometrium – an ongoing challenge. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(6):409–414. doi: 10.3109/09513590.2014.906571.
62. Baumgartner M.R. Vitamin-responsive disorders: cobalamin, folate, biotin, vitamins B1 and E. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1799–1810. doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00049-6.
63. Gürgen S.G., Erdoğan D., Elmas C., Kaplanoğlu G.T., Ozer C. Chemoprotective effect of ascorbic acid,  $\alpha$ -tocopherol, and selenium on cyclophosphamide-induced toxicity in the rat ovary. *Nutrition*. 2013;29(5):777–784. doi: 10.1016/j.nut.2012.11.004.
64. Zal F., Mostafavi-Pour Z., Amini F., Heidari A. Effect of vitamin E and C supplements on lipid peroxidation and GSH-dependent antioxidant enzyme status in the blood of women consuming oral contraceptives. *Contraception*. 2012;86(1):62–66. doi: 10.1016/j.contraception.2011.11.006.
65. Mosley B.S., Cleves M.A., Siega-Riz A.M., Shaw G.M., Canfield M.A., Waller D.K., Werler M.M., Hobbs C.A. Neural tube defects and maternal folate intake among pregnancies conceived after folic acid fortification in the United States. *Am J Epidemiol*. 2009;169(1):9–17. doi: 10.1093/aje/kwn331

#### Информация об авторе:

**Кузнецова Ирина Всеволодовна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, Институт клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

#### Information about the author:

**Irina V. Kuznetsova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of Chair for Obstetrics and Gynecology No. 1, Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

# Гормональная подготовка к хирургическому лечению больных миомой матки репродуктивного возраста

**А.В. Козаченко**<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0002-5573-6694, e-mail: andreykozachenko@list.ru

**З.В. Ревазова**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-5466-2881, e-mail: atias@bk.ru

**Л.В. Адамян**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0002-3253-4512, e-mail: adamyanteila@gmail.com

**Т.А. Демур**<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-6946-6146, e-mail: demura-t@yandex.ru

**Н.В. Зайцев**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-3134-1273, e-mail: nikon.zaitsev@gmail.com

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

## Резюме

**Цель:** оценка эффективности и безопасности применения улипристала ацетата (УА) у больных миомой матки перед хирургическим лечением.

**Материал и методы исследования:** в исследование включено 78 больных миомой матки репродуктивного возраста с обильными маточными кровотечениями и анемией, подвергшихся лапароскопической миомэктомии. Пациентки разделены на 2 группы: первая – 43 женщины, получавшие перед операцией улипристала ацетат ежедневно по 5 мг в течение 3 месяцев, и вторая – 35 больных без лечения улипристалом. Был проведен сравнительный анализ между группами клинико-лабораторных данных, патоморфологических изменений в узлах миомы и эндометрия, отдаленных результатов лечения.

**Результаты:** Вследствие терапии УА у всех больных первой группы прекратились маточные кровотечения, размеры узлов миомы уменьшились на 25% по данным визуальной диагностики, содержание гемоглобина нормализовалось без приема железосодержащих препаратов. Продолжительность операции и объем интраоперационной кровопотери были меньше в первой группе больных в сравнении с таковыми показателями во второй группе.

**Выводы:** применение улипристала ацетата для предоперационной подготовки больных миомой матки репродуктивного возраста, страдающих маточными кровотечениями и анемией, является эффективным и безопасным.

**Ключевые слова:** миома матки, улипристала ацетат, маточные кровотечения, анемия, миомэктомия

**Для цитирования:** Козаченко А.В., Ревазова З.В., Адамян Л.В., Демур Т.А., Зайцев Н.В. Гормональная подготовка к хирургическому лечению больных миомой матки репродуктивного возраста. *Медицинский совет.* 2019;(13):29-35. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-29-35.

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

# Hormonal assessment of patients of reproductive age with uterine myoma for surgical treatment

**Andrey V. Kozachenko**<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0002-5573-6694, e-mail: andreykozachenko@list.ru

**Zarina V. Revazova**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-5466-2881, e-mail: atias@bk.ru

**Leyla V. Adamyan**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0002-3253-4512, e-mail: adamyanteila@gmail.com

**Tat'yana A. Demura**<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-6946-6146, e-mail: demura-t@yandex.ru

**Nikon V. Zaitsev**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-3134-1273, e-mail: nikon.zaitsev@gmail.com

<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; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20-1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

## Abstract

**Aim:** To assess the efficacy and safety of ulipristal acetate (UA) use in uterine myoma patients before surgical treatment.

**Material and methods:** 78 patients of reproductive age with uterine bleeding and anemia, who underwent laparoscopic myomectomy, were included in the study. Patients were divided into two groups: the first group consisted of 43 women who received 5 mg of ulipristal acetate daily for 3 months before the operation and the second group consisted of 35 patients without ulipristal treatment. A comparative analysis was made between clinical laboratory data groups, pathomorphological changes in myoma and endometrial nodes, and long-term treatment results.

**Results:** As a result of UA therapy uterine bleeding stopped in all patients of the first group, the size of myoma nodes decreased by 25% according to visual diagnostics data, hemoglobin content normalized without iron-containing drugs. Duration of the operation and volume of intraoperative blood loss were less in the first group of patients in comparison with such parameters in the second group.

**Conclusion:** Use of ulipristal acetate for preoperative assessment of patients with uterine myoma of reproductive age suffering from uterine bleeding and anemia is effective and safe.

**Keywords:** uterine myoma, ulipristal acetate, uterine bleeding, anemia, myomectomy

**For citation:** Kozachenko A.V., Revazova Z.V., Adamyan L.V., Demura T.A., Zaytsev N.V. Hormonal assessment for surgical treatment of patients of reproductive age with uterine myoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):29-35. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-29-35.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Миома матки является наиболее распространенной доброкачественной мезенхимальной опухолью у женщин. Она встречается у 30–35% женщин репродуктивного возраста, достигая частоты 70–80% в возрастной группе до 50 лет [1]. Основные симптомы миомы матки проявляются в виде болей внизу живота, обильных менструаций, запоров, диспареунии. Среди больных, страдающих бесплодием и нуждающихся во вспомогательных репродуктивных технологиях, миома матки обнаруживается у 27% [2].

В настоящее время хорошо изучена роль эстрогенов и прогестерона в патогенезе миомы матки и является доказанным, что именно прогестерон оказывает основное воздействие на рост узлов миомы. Прогестерон осуществляет свою функцию опосредованно через рецепторы прогестерона, количество которых значительно преобладает в узлах миомы в сравнении с миометрием.

Лечение миомы матки может быть как хирургическим, так и медикаментозным, направленным на снижение уровня эстрадиола в сыворотке крови. Среди лекарственных препаратов, отвечающих этим требованиям, преобладают агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, ингибиторы ароматазы и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов.

Значительное место в медикаментозном лечении миомы матки отводится селективным модуляторам прогестероновых рецепторов [3–6], которые ранее преимущественно использовались для экстренной контрацепции, прерывания беременности, для лечения предменструального синдрома и во вспомогательных репродуктивных технологиях [7].

Улипристала ацетат (УА) является селективным модулятором прогестероновых рецепторов и оказывает непосредственное воздействие на миому матки, подавляя пролиферацию клеток и индуцируя в них апоптоз, что способствует значительному уменьшению размеров узлов миомы.

В литературе имеется значительное число публикаций о применении УА перед хирургическим органосохраняющим лечением миомы матки – миомэктомией как с использованием лапароскопии [8–10], так и резектоскопии [11, 12].

Следует отметить, что с апреля 2018 г. рекомендовано проводить мониторинг функции печени при приеме УА ввиду его возможного негативного воздействия на гепато-

билиарную систему на фоне имеющейся печеночной недостаточности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью оценки эффективности и безопасности приема УА было проведено исследование, включавшее 78 женщин в возрасте 24–45 лет с симптомной миомой матки, сопровождавшейся обильными маточными кровотечениями, анемизирующими больных. Первую группу составили 43 пациентки, получавшие перед проведением плановой органосохраняющей операции УА (Эсмия®, «Гедеон Рихтер», Венгрия) в дозе 5 мг непрерывно в течение 3 месяцев. Вторая группа состояла из 35 пациенток с миомой матки, подвергшихся плановому органосохраняющему лечению без предварительной медикаментозной терапии. Всем больным на догоспитальном этапе проводилось стандартное общеклиническое, инструментальное и лабораторное обследование; все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Применение УА в первой группе больных начиналось после проведения полного обследования: общеклинического, онкоцитологического исследования мазков с шейки матки, УЗИ и/или МРТ органов малого таза. Ввиду известного воздействия УА на эндометрий [13] всем пациенткам в первой группе выполнялась пайпель-биопсия эндометрия до лечения и через 6 месяцев после терапии УА.

Ни у одной пациентки, принимавшей в течение 3 месяцев УА, не было отмечено патологических изменений со стороны печени.

Всем больным миомой матки была выполнена лапароскопия, миомэктомия, гистероскопия, выскабливание слизистой полости матки, при подслизистом расположении узлов – резектоскопическое их удаление. Показаниями для хирургического органосохраняющего лечения во всех случаях было наличие множественной миомы тела матки, сопровождающейся обильными маточными кровотечениями и болевым синдромом.

После операции проводилось морфологическое и иммуногистохимическое исследование узлов миомы и эндометрия в обеих группах больных по стандартной методике. С помощью иммуногистохимического метода определялась экспрессия в тканях рецепторов эстрогенов- $\alpha$ , рецепторов прогестерона, маркера пролиферации Ki-67, p16, TGF- $\beta$ , PTEN, VEGF. Степень экспрессии

рецепторов стероидных гормонов оценивали по количеству и интенсивности окрашенных ядер клеток лейомиомы: до 80 клеток – низкая экспрессия, 80–140 – умеренная, 141–300 – выраженная экспрессия.

Была выполнена сравнительная оценка клинико-лабораторных данных между группами, были проанализированы особенности операции, течение послеоперационного периода, был проведен сравнительный анализ морфологических и иммуногистохимических изменений в узлах миомы и эндометрия.

Статистический анализ данных был выполнен с применением программ MS Office Excel и Statistica for Windows 10.0. Достоверность различий между двумя группами определялась с использованием критериев Стьюдента, непараметрического анализа по Манну – Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст больных в исследуемых группах не различался, также основной жалобой в обеих группах было обильное маточное кровотечение. Содержание гемоглобина до лечения в обеих группах больных было  $94,3 \pm 12,7$  г/л в первой группе и  $101,5 \pm 8,7$  г/л во второй. Помимо этого, у большинства больных отмечалось снижение гематокрита ниже 36%, а у более половины женщин – снижение содержания ферритина.

При обследовании пациенток обеих групп с использованием методов визуальной диагностики по данным УЗИ органов малого таза преобладала множественная миома тела матки с центрипетальным ростом одного или нескольких узлов, при этом патологических изменений в эндометрии выявлено не было.

У всех пациенток первой группы ни в одном случае при гистологическом исследовании пайпель-биоптатов эндометрия не было выявлено патологических изменений.

В ходе анализа действия УА в первой группе больных было выявлено, что уже в течение первого месяца терапии происходила остановка маточных кровотечений (в среднем через  $5,3 \pm 1,12$  дней от начала лечения). Была отмечена также положительная динамика в содержании гемоглобина в первой группе – его уровень достиг нормативных значений к окончанию медикаментозной терапии у всех пациенток и составил в среднем  $123,4 \pm 11,2$  г/л, что статистически достоверно выше исходных показателей ( $p < 0,01$ ). Помимо этого, свидетельством купирования анемического синдрома у больных первой группы без приема железосодержащих препаратов было достоверное увеличение содержания ферритина в среднем с  $30 \pm 12,3$  до  $73,2 \pm 19$  мкг/л ( $p < 0,01$ ).

По данным визуальных методов неинвазивной диагностики (УЗИ и МРТ органов малого таза без контрастного усиления) размер доминантных узлов миомы уменьшился у большинства пациенток в среднем на 25%, при этом наибольшие изменения отмечались в узлах с центрипетальным ростом. При использовании этих же методов визуальной диагностики было определено, что толщина эндометрия у 95% больных не превышала нормативные значения после терапии УА и составила с среднем  $0,9 \pm 0,4$  см.

Из побочных эффектов терапии УА преобладали головные боли – у 6 пациенток (14%), болезненность молочных желез – у 4 (9,3%). Ни у одной больной не было жалоб на приливы и эмоциональную лабильность.

Таким образом, предоперационное применение УА у больных миомой матки в сочетании с маточными кровотечениями продемонстрировало высокую клиническую эффективность при минимальных побочных действиях.

В ходе анализа особенностей хирургического вмешательства у больных миомой матки было выявлено достоверное уменьшение как продолжительности самой операции ( $p = 0,043$ ), так и объема интраоперационной кровопотери ( $p = 0,021$ ) в группе пациентов, принимавших УА перед операцией, в сравнении с больными без предоперационного медикаментозного лечения. Полученные клинические данные совпадают с имеющимися в современной литературе [14]. Кроме этого, в первой группе пациенток была отмечена тенденция к снижению послеоперационного пребывания их в стационаре по сравнению с больными второй группы.

Ни в одном случае миомэктомии в обеих группах не было технических сложностей с энуклеацией узлов, однако при некоторых операциях при больших размерах узлов миомы отмечалась «стертость» границ между неизменным миометрием и тканью узла миомы. Преимущественно узлы миомы имели плотноэластическую консистенцию, однако среди больных, получавших перед операцией УА, в 35% отмечалась мягковатая консистенция узлов, что, по-видимому, объясняется вторичным отеком ткани.

Изучая результаты лечения с использованием УА, частоту рецидива миомы матки, было выявлено, что через полгода после операции узлы миомы визуализировались по данным УЗИ у 11% женщин первой группы и у 28,1% женщин второй группы ( $p = 0,047$ ). Обнаруженные узлы не сопровождалась какой-либо клинической симптоматикой и не требовали лечебных мероприятий. Приведенные данные не позволяют точно оценить частоту рецидива миомы матки, так как выявленные по УЗИ узлы, вероятно, уже существовали к моменту операции и не были обнаружены и удалены во время хирургического лечения.

Особо следует подчеркнуть, что в изученной группе пациенток с миомой матки после проведенной терапии УА у 3 женщин было отмечено не только уменьшение размеров узлов миомы на 30%, но и их миграция из полости матки в миометрий. Учитывая настойчивое желание женщин реализовать детородную функцию в ближайшее время, хирургическое лечение у них не проводилось. Пациентками был проведен повторный курс УА с дополнительным уменьшением размеров узлов миомы на 15%. Полученные данные согласуются с имеющимися в литературе, которые позволяют заключить, что после приема больными миомой матки УА, особенно в течение нескольких курсов, у них появляется возможность отсрочить или избежать оперативного лечения [15].

Однако в единичных наблюдениях ( $n = 2$ ) была выявлена противоположная ситуация, когда межмышечные узлы с центрипетальным ростом, уменьшаясь в размерах под действием УА, «выдавливались» в полость матки и становились подслизистыми 1 или 0 типа.

При гистологическом исследовании операционного материала у больных первой группы были отмечены следующие доброкачественные обратимые изменения эндометрия, ассоциированные с приемом селективного модулятора рецепторов прогестерона – PAEC (progesterone receptor modulators associated endometrial changes) [16, 17]. В эндометрии преобладали извитые железы, часть из них со звездчатым просветом, часть – кистозные, с очагами скученности. В строме эндометрия присутствовали очаги фиброза с толстостенными сосудами, стромальные клетки имели вытянутую форму, образуя вокруг желез фигуры «водоворотов». Преимущественно эндометриальные железы были кистозно расширены, с уплотнением стромы, сосуды были расширены, имели истонченную стенку, отмечалась низкая экспрессия Ki-67, сохранение экспрессии PTEN, снижение экспрессии VEGF, а также снижение экспрессии рецепторов эстрогенов и рецепторов прогестерона. Из этого следует, что в эндометрии УА оказывает смешанное действие, что и обуславливает выявленный лекарственный патоморфоз.

В ткани лейомиомы наблюдались очаги гиалиноза стромы в сочетании с участками с рыхлой и отечной стромой со сниженной клеточностью, отдельные клетки имели причудливую форму с полиморфным одним или несколькими ядрами. Помимо этого, отмечалось развитие гиалиноза и склероза стромы узлов миомы, апоптоз и дистрофия лейомиоцитов, повышение в них экспрессии p16 на фоне значительного снижения экспрессии Ki-67, трофические расстройства в узлах, проявляющиеся склерозом сосудистой стенки и снижением экспрессии VEGF и TGF- $\beta$ . Выявленные в узлах миомы изменения после лечения УА отражают его блокирующее действие на рецепторы прогестерона.

При анализе репродуктивной функции у пациенток изученных групп через 3 года после операции не было выявлено значимых различий в частоте наступления беременности как у получавших лечение УА, так и без медикаментозной терапии – 8 (из 29) и 7 (из 24) соответственно.

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ, НЕ ВОШЕДШИЕ В ИССЛЕДОВАННЫЕ ГРУППЫ

### Клиническое наблюдение №1

Пациентка И. 32 лет, беременности не было, миома матки в течение 6 лет с отмеченным ростом, жалобами на боли внизу живота, учащенное мочеиспускание. Суммарные размеры матки, деформированной множеством узлов миомы, 21–22 недели беременности. Перед плановой операцией в течение 3 месяцев непрерывный прием препарата УА в дозе 5 мг, на фоне которого отмечено суммарное увеличение размеров матки до 28 недель беременности за счет выраженного отека узлов миомы и миометрия.

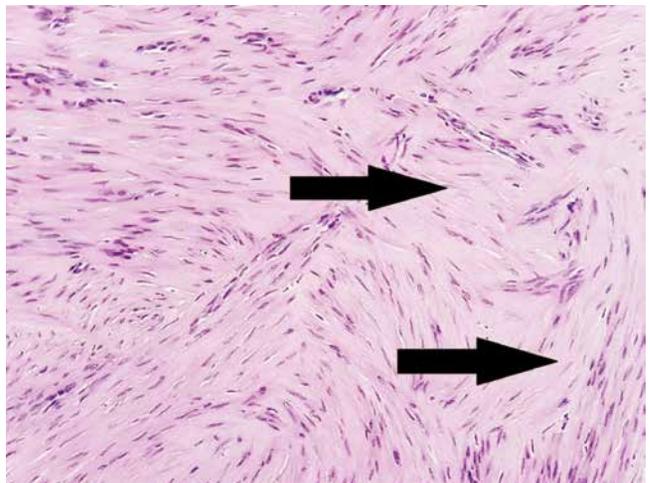
Выполнена срединная лапаротомия с обходом пупка слева, миомэктомия без вскрытия полости матки, реинфузия аутоэритроцитов. Интраоперационно: матка деформирована узлами миомы, суммарными размерами до 28 недель беременности, наибольшие узлы по передней

стенке 7,0 см, 8,0 см и 12 см в диаметре. Всего удалено 36 узлов миомы через 7 разрезов, во время операции отмечался отек миометрия, отсутствие четких границ между узлами миомы и миометрием.

Гистологическое исследование: множественная лейомиома тела матки с явлениями лекарственного патоморфоза в виде апоптоза, атрофии и жировой дистрофии лейомиоцитов, с очагами гиалиноза в строме, а также ткань простой лейомиомы без явлений лекарственного патоморфоза, в которой обнаруживаются сосуды с зонами роста. Были выявлены и другие морфологические изменения, представленные на рисунках 1 и 2.

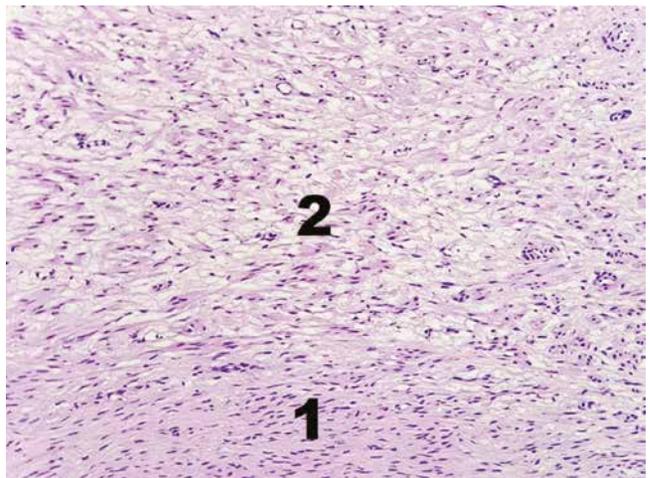
В послеоперационном периоде проводилась дополнительная терапия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона в течение 6 месяцев с последующим использо-

- **Рисунок 1.** Фрагмент лейомиомы матки с гиалинозом стромы
- **Figure 1.** Fragment of uterine leiomyoma with stromal hyalinosis



Очаги гиалиноза указаны стрелками  
Окраска гематоксилином и эозином. Окуляр 10х. Объектив 20х

- **Рисунок 2.** Фрагмент лейомиомы матки с обедненной стромой
- **Figure 2.** Fragment of uterine leiomyoma with depleted stroma



1 – участок опухоли обычного строения; 2 – участок опухоли со сниженной клеточностью. Окраска гематоксилином и эозином. Окуляр 10х. Объектив 20х

ванием вспомогательных репродуктивных технологий для наступления беременности.

Данное клиническое наблюдение является казуистическим и отражает степень патологических изменений как в самих узлах лейомиомы, так и в окружающем их миометрии при больших размерах опухоли, ее быстром росте и мультифокальном процессе у молодой женщины. Выраженный отек узлов и миометрия, по-видимому, был естественным этапом лекарственного патоморфоза. Этот отек является обратимым, и после его исчезновения даже наблюдается более выраженное уменьшение размеров узлов. Следовательно, хирургическое лечение у таких больных следует выполнять после первой менструации, наступившей по окончании медикаментозного лечения. Терапевтический эффект от предоперационной медикаментозной терапии сохраняется в течение как минимум полугода.

### Клиническое наблюдение №2

Пациентка Б. 33 лет, в анамнезе 2 родов, миома матки в течение 4 лет, преобладали жалобы на обильные менструации со снижением гемоглобина до 82 г/л, боли внизу живота. По данным УЗИ: множественная миома тела матки с подслизистой локализацией одного из узлов до 4,5 см в диаметре, суммарные размеры матки до 11 недель беременности.

Перед плановой операцией прием УА по 5 мг ежедневно в течение 3 месяцев, на фоне приема препарата отмечено уменьшение размеров матки до 8–9 недель беременности, устранение анемии без приема препаратов железа.

Выполнена лапароскопия, миомэктомия без вскрытия полости матки (удалено 4 узла миомы), резектоскопия, удаление подслизистой миомы 1-го типа. Во время операции отмечен утолщенный эндометрий, отек тканей подслизистой миомы.

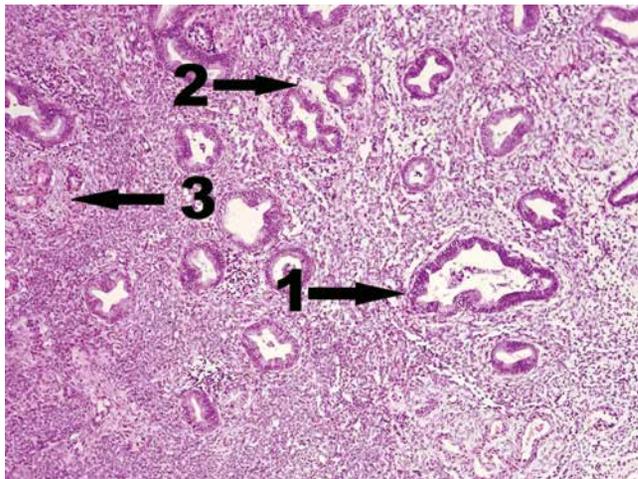
При гистологическом исследовании в эндометрии были выявлены изменения, связанные с приемом УА (рис. 3). В ткани лейомиомы преобладали гиалиноз и отек стромы.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, медикаментозная подготовка УА к миомэктомии у женщин репродуктивного возраста целесообразна в случаях больших размеров опухоли, ее подслизистом расположении в сочетании с массивными

● **Рисунок 3.** Фрагмент эндометрия с изменениями, ассоциированными с модулятором рецепторов прогестерона

● **Figure 3.** Endometrial fragment with changes associated with progesterone receptor modulator



1 – кистозно-расширенная железа; 2 – скученные железы со звездчатыми просветами; 3 – очаг фиброза с толстостенными сосудами. Окраска гематоксилином и эозином. Окуляр 10х. Объектив 10х

маточными кровотечениями, анемизирующими пациентку. Она приводит к прекращению маточных кровотечений, повышению содержания гемоглобина даже без приема железосодержащих препаратов, уменьшению размеров узлов миомы, а иногда – их миграции в толщу стенки матки.

Из полученных патоморфологических данных следует, что вследствие терапии УА у больных миомой матки репродуктивного возраста как в узлах миомы, так и в эндометрии снижается пролиферативная активность и ангиогенез, усиливается апоптоз.

Применение данного лечебного подхода позволяет облегчить выполнение органосохраняющей операции с помощью малоинвазивных доступов со снижением продолжительности хирургического вмешательства и уменьшением интраоперационной кровопотери, а в ряде случаев и снизить риск рецидива миомы матки. В единичных наблюдениях предоперационная терапия УА позволяет не только отсрочить операцию, но и избежать ее.

Поступила / Received 13.08.2019  
Отрецензирована / Review 04.09.2019  
Принята в печать / Accepted 05.09.2019

### Список литературы

- Segars J.H., Parrott E.C., Nagel J.D., Guo X.C., Gao X., Birnbaum L.S., Pinn V.W., Dixon D. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. *Human Reproduction Update*. 2014;20(3):309-333. doi: 10.1093/humupd/dmt058.
- Whinott R.M., Vaught K.C.C., Segars J.H. The effect of uterine fibroids on infertility: a systematic review. *Semin Reprod Med*. 2017;35(6):523-532. doi: 10.1055/s-0037-1607295.
- Козаченко А.В., Ревазова З.В., Адамян Л.В., Демура Т.А. Клинико-морфологическое обоснование проведения предоперационной подготовки улипристала ацетатом перед органосохраняющими операциями у больных миомой матки с маточными кровотечениями и анемией. *Медицинский совет*. 2017;(13):8-14. doi:10.21518/2079-701X-2017-13-8-14.
- Ревазова З.В., Адамян Л.В., Козаченко А.В. Результаты комплексного лечения пациенток репродуктивного возраста с миомой матки, сопровождающейся меноррагиями. *Акушерство и гинекология*. 2016;(9):94-100. doi: 10.18565/aig.2016.9.94-100.
- Адамян Л.В., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Филиппов О.С. (ред.). Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2015. Режим доступа: [https://www.minzdrav29.ru/health/normativnyye-pravovyye-dokumenty/klinal\\_protokols/%D0%9C%D0%B8%D0%BE%D0%BC%D0%B0%20%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B8.pdf](https://www.minzdrav29.ru/health/normativnyye-pravovyye-dokumenty/klinal_protokols/%D0%9C%D0%B8%D0%BE%D0%BC%D0%B0%20%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B8.pdf).
- Ali M., Al-Hendy A. Selective progesterone receptor modulators for fertility preservation in women with symptomatic uterine fibroids.

- Biol Reprod.* 2017;97(3):337-352. doi: 10.1093/biolre/iox094.
- Bouchard P. Selective progesterone receptor modulators: a class with multiple actions and applications in reproductive endocrinology, and gynecology. *Gynecol Endocrinol.* 2014;(10):683-684. doi: 10.3109/09513590.2014.950647.
  - Lethaby A., Puscasiu L., Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(11):CD000547. doi: 10.1002/14651858.CD000547.pub2.
  - Luketic L., Shirreff L., Kives S., Liu G., El Sogy R., Leyland N., Solnik M.J., Murji A. Does ulipristal acetate affect surgical experience at laparoscopic myomectomy? *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;(5):797-802. doi: 10.1016/j.jmig.2017.02.025.
  - De Milliano I., Twisk M., Ket J.C., Huirne J.A., Hehenkamp W.J. Pre-treatment with GnRHa or ulipristal acetate prior to laparoscopic and laparotomic myomectomy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186158. doi: 10.1371/journal.pone.0186158.
  - Ferrero S., Racca A., Tafi E., Alessandri F., Venturini P.L., Leone Roberti Maggiore U. Ulipristal acetate before high complexity hysteroscopic myomectomy: a retrospective comparative study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(3):390-395. doi: 10.1016/j.jmig.2015.12.002.
  - Murji F., Wais M., Lee D., Pham A., Tai M., Liu G. A multicenter study evaluating the effect of ulipristal acetate during myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(3):514-521. doi: 10.1016/j.jmig.2017.10.016.
  - De Milliano I., Van Hattum D., Ket J.C.F., Huirne J.A.F., Hehenkamp W.J.K. Endometrial changes during ulipristal acetate use: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;(214):56-64. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.042.
  - Mallik R., Oxley S., Odejimi F. The use of ulipristal acetate (Esmya) prior to laparoscopic myomectomy: help or hindrance? *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2019;8(2):62-66. doi: 10.4103/GMIT.GMIT\_79\_18
  - Willame A., Marci R., Petignat P., Dubuisson J. Myoma migration: an unexpected «effect» with Ulipristal acetate treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(8):1439-1444. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Myoma+migration%3A+an+unexpected+effect%22+with+Ulipristal+acetate+treatment>.
  - Murji A., Whitaker L., Chow T.L., Sobel M.L. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(4):CD010770. doi: 10.1002/14651858.CD010770.pub2.
  - Whitaker L.H., Murray A.A., Matthews R., Shaw G., Williams A.R., Saunders P.T., Critchley H.O. Selective progesterone receptor modulator (SPRM) ulipristal acetate (UPA) and its effects on the human endometrium. *Hum Reprod.* 2017;32(3):531-543. doi: 10.1093/humrep/dew359.

## References

- Segars J.H., Parrott E.C., Nagel J.D., Guo X.C., Gao X., Birnbaum L.S., Pinn V.W., Dixon D. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. *Human Reproduction Update.* 2014;20(3):309-333. doi: 10.1093/humupd/dmt058.
- Whinott R.M., Vaught K.C.C., Segars J.H. The effect of uterine fibroids on infertility: a systematic review. *Semin Reprod Med.* 2017;35(6):523-532. doi: 10.1055/s-0037-1607295.
- Kozachenko A.V., Revazova Z.V., Adamyan L.V., Demura T.A. Clinical and morphological rationale for the ulipristal acetate pre-operation treatment before organpreserving operations in myomas uterus patients with the intrauterine bleeding and anaemia. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(13):8-14. (In Russ.) doi:10.21518/2079-701X-2017-13-8-14.
- Revazova Z.V., Adamyan L.V., Kozachenko A.V. Results of combination treatment in reproductive-aged patients with hystero-myoma accompanied by menorrhagias. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2016;(9):94-100. (In Russ) doi:10.18565/aig.2016.9.94-100.
- Adamyan L.V., Serov V.N., Sukhikh G.T., Filippov O.S. (ed.). *Uterine myoma: diagnostics, treatment and rehabilitation [Mioma matki: diagnostika, lecheniye i rehabilitatsiya]*. Clinical recommendations (treatment protocol). 2015. (In Russ.) Available at: [https://www.minzdrav.ru/health/normativnye-pravovye-dokumenty/klinichesk\\_protokols/%D0%B8%D0%BE%D0%BC%D0%B0%20%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B8.pdf](https://www.minzdrav.ru/health/normativnye-pravovye-dokumenty/klinichesk_protokols/%D0%B8%D0%BE%D0%BC%D0%B0%20%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B8.pdf).
- Ali M., Al-Hendy A. Selective progesterone receptor modulators for fertility preservation in women with symptomatic uterine fibroids. *Biol Reprod.* 2017;97(3):337-352. doi: 10.1093/biolre/iox094.
- Bouchard P. Selective progesterone receptor modulators: a class with multiple actions and applications in reproductive endocrinology, and gynecology. *Gynecol Endocrinol.* 2014;(10):683-684. doi: 10.3109/09513590.2014.950647.
- Lethaby A., Puscasiu L., Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(11):CD000547. doi: 10.1002/14651858.CD000547.pub2.
- Luketic L., Shirreff L., Kives S., Liu G., El Sogy R., Leyland N., Solnik M.J., Murji A. Does ulipristal acetate affect surgical experience at laparoscopic myomectomy? *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;(5):797-802. doi: 10.1016/j.jmig.2017.02.025.
- De Milliano I., Twisk M., Ket J.C., Huirne J.A., Hehenkamp W.J. Pre-treatment with GnRHa or ulipristal acetate prior to laparoscopic and laparotomic myomectomy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186158. doi: 10.1371/journal.pone.0186158.
- Ferrero S., Racca A., Tafi E., Alessandri F., Venturini P.L., Leone Roberti Maggiore U. Ulipristal acetate before high complexity hysteroscopic myomectomy: a retrospective comparative study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(3):390-395. doi: 10.1016/j.jmig.2015.12.002.
- Murji F., Wais M., Lee D., Pham A., Tai M., Liu G. A multicenter study evaluating the effect of ulipristal acetate during myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(3):514-521. doi: 10.1016/j.jmig.2017.10.016.
- De Milliano I., Van Hattum D., Ket J.C.F., Huirne J.A.F., Hehenkamp W.J.K. Endometrial changes during ulipristal acetate use: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;(214):56-64. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.042.
- Mallik R., Oxley S., Odejimi F. The use of ulipristal acetate (Esmya) prior to laparoscopic myomectomy: help or hindrance? *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2019;8(2):62-66. doi: 10.4103/GMIT.GMIT\_79\_18
- Willame A., Marci R., Petignat P., Dubuisson J. Myoma migration: an unexpected «effect» with Ulipristal acetate treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(8):1439-1444. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Myoma+migration%3A+an+unexpected+effect%22+with+Ulipristal+acetate+treatment>.
- Murji A., Whitaker L., Chow T.L., Sobel M.L. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(4):CD010770. doi: 10.1002/14651858.CD010770.pub2.
- Whitaker L.H., Murray A.A., Matthews R., Shaw G., Williams A.R., Saunders P.T., Critchley H.O. Selective progesterone receptor modulator (SPRM) ulipristal acetate (UPA) and its effects on the human endometrium. *Hum Reprod.* 2017;32(3):531-543. doi: 10.1093/humrep/dew359.

## Информация об авторах:

**Козаченко Андрей Владимирович**, профессор РАН, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, улица Академика Опарина, д. 4; e-mail: andreykozachenko@list.ru

**Ревазова Зарина Валерьевна**, к.м.н., ассистент кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: atias@bk.ru

**Адамьян Лейла Владимировна**, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Заслуженный деятель науки РФ, главный специалист по акушерству и гинекологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федерации, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 14 e-mail: adamyanteila@gmail.com

**Демурa Татьяна Александровна**, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: demura-t@yandex.ru

**Зайцев Никон Владимирович**, врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, улица Академика Опарина, д. 4; e-mail: nikon.zaitsev@gmail.com

#### **Information about the authors:**

**Andrey V. Kozachenko**, Professor of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher, 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; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: andreykozachenko@list.ru

**Zarina V. Revazova**, Cand. of Sci. (Med), Assistant of the Department of Reproductive Medicine and Surgery of the Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20-1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: atias@bk.ru

**Leyla V. Adamyan**, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med), Professor, Deputy Director for Science, 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; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia; Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Specialist in Obstetrics and Gynecology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Reproductive Medicine and Surgery of the Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry»; 20-1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia e-mail: adamyanteila@gmail.com

**Tat'yana A. Demura**, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Pathological Anatomy named after Academician A.I. Strukov, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: demura-t@yandex.ru

**Nikon V. Zaitsev**, Pathologist, Anatomic Pathology Department, 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; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: nikon.zaitsev@gmail.com

# Влияние микробиома грудного молока на здоровье матери и новорожденного

**О.А. Пустотина**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-6117-7270, e-mail: Pustotina@gmail.com

**А.А. Селиверстов**<sup>2</sup>, e-mail: aac-06@mail.ru

<sup>1</sup> Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева; 191196, Россия, Санкт-Петербург, ул. Миллионная, д. 29, литер А

<sup>2</sup> Многопрофильный медицинский центр «Женское здоровье»; 115407, Россия, Москва, ул. Судостроительная, д. 40

## Резюме

В статье изложены современные данные о микробном составе грудного молока у здоровых женщин и женщин с лактационным маститом. Описаны основные пути формирования микробиома молочных желез и его влияние на здоровье матери и новорожденного. Обоснована целесообразность использования пробиотических средств, созданных на основе выделенных из грудного молока штаммов молочнокислых бактерий, как для лечения лактационного мастита, так и для его профилактики в группах риска.

**Ключевые слова:** микробиом грудного молока, лактостаз, мастит, *Lactobacillus fermentum*

**Для цитирования:** Пустотина О.А., Селиверстов А.А. Влияние микробиома грудного молока на здоровье матери и новорожденного. *Медицинский совет*. 2019;(13):36-40. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-36-40.

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

# Effect of breast milk microbiome on the health of mothers and newborns

**Olga A. Pustotina**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-6117-7270, e-mail: Pustotina@gmail.com

**Alexander A. Seliverstov**<sup>2</sup>, e-mail: aac-06@mail.ru

<sup>1</sup> Academy of Medical Education named after F.I. Inozemtsev; 29A, Millionnaya Street, Saint Petersburg, 191196. Russia

<sup>2</sup> Multidisciplinary Women's Health Center; 40, Sudostroitel'naya Street, Moscow, 115407, Russia

## Abstract

The article presents updated data on the microbial composition of breast milk in healthy women and women with lactational mastitis. The authors describe the main ways of the formation of mammary gland microbiome and its effect on the maternal and newborn health. The feasibility of using probiotic agents created on the basis of strains of lactic acid bacteria isolated from breast milk is substantiated both for the treatment of lactational mastitis and for its prevention in risk groups.

**Keywords:** breast milk microbiome, lactostasis, mastitis, *Lactobacillus fermentum*

**For citation:** Pustotina O.A., Seliverstov A.A. Effect of breast milk microbiome on the health of mothers and newborns. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):36-40. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-36-40.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Грудное молоко является наилучшим источником питательных веществ для новорожденных детей [1, 2]. Оно обладает также антимикробной активностью благодаря наличию специфических белков (лактоферрин, лизоцим и секреторный иммуноглобулин А), полиненасыщенных жирных кислот, олигосахаридов, нейтрофилов и макрофагов [3–5], что снижает риск возникновения острых инфекционных заболеваний как во время кормления ребенка, так и в зрелом возрасте [1, 2]. Содержащиеся в молоке гормоны, свободные аминокислоты и факторы роста стимулируют развитие желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ребенка, его иннервацию, созревание и функцию слизистых оболочек; противовоспалительные цитокины, ферменты и иммуноглобулины защищают ЖКТ от поврежде-

ния и воспаления, предотвращая развитие некротического энтероколита. Систематические анализы показывают, что грудное вскармливание способствует снижению детской смертности и благоприятно влияет на здоровье не только ребенка, но и матери [6, 7]. ВОЗ рекомендует исключительное грудное вскармливание в течение первых 6 мес. жизни с последующим грудным вскармливанием при надлежащем прикорме в течение 2 или более лет [8].

## СОСТАВ МИКРОБИОМА ГРУДНОГО МОЛОКА

В 1970-х гг. были впервые обнаружены микробы в материнском молоке. Но в течение длительного времени считалось, что у здоровых женщин молоко стерильное, поэтому микробиологический анализ проводился только при инфекционно-воспалительных заболеваниях, хотя

еще в 1983 г. отечественные ученые С.Д. Воропаева, Б.Л. Гуртовой и др. опубликовали данные о наличии микробов в грудном молоке здоровых женщин. Они показали, что выделение микроорганизмов еще не свидетельствует об инфекционном заболевании молочных желез и для дифференцировки между простой контаминацией и воспалительным процессом имеет значение степень микробной обсемененности.

На сегодняшний день уже точно известно, что грудное молоко не стерильно и содержит широкий спектр микроорганизмов – бактерий, вирусов, простейших и грибов, образующих микробиом грудного молока [9–13]. В 1 мл молока здоровых женщин содержится  $10^3$ – $10^4$  КОЕ различных микробов и более 1 млн из них ежедневно поступает в организм новорожденного. Состав микробиома грудного молока разнообразен и зависит от многих факторов, но наиболее часто встречаются виды *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus* и *Propionibacterium* [14]. В молоке здоровых женщин доминируют молочнокислые бактерии *Lactobacillus gasseri* и *Lactobacillus fermentum*, играющие ключевую роль в колонизации ЖКТ новорожденного [14, 15].

## ПРОИСХОЖДЕНИЕ МИКРОБИОМА ГРУДНОГО МОЛОКА

Микробное обсеменение грудного молока может происходить различными путями. Наиболее очевидным считается контаминация с поверхности кожи молочных желез, ареолы и кожных сальных желез [16]. Также известен ретроградный путь поступления микроорганизмов в молочные железы из ротовой полости и кожи ребенка при грудном вскармливании. Именно таким способом основной возбудитель послеродового мастита – золотистый стафилококк преимущественно попадает в молочные железы, а грудное вскармливание новорожденного, носителя золотистого стафилококка, является доминирующей причиной развития мастита. В последние годы был описан энтеро-маммарный путь транспорта бактерий. Исследователи доказали, что микробиом грудного молока в основном формируется из микробиома кишечника матери путем активной миграции кишечных бактерий в молочные железы через лимфатическую систему [17].

Транспорт бактерий осуществляют клетки иммунной системы – дендритные клетки, в большом количестве присутствующие в эпителиальном слое кишечника. Они поглощают кишечные бактерии с помощью фагоцитоза и мигрируют в регионарные лимфоузлы, стимулируют иммунный ответ и переносят бактерии на слизистые покровы других органов (дыхательного и урогенитального тракта, слюнные железы и др.), в т. ч. в альвеолярный эпителий лактирующих молочных желез [17, 18].

Транслокации кишечных бактерий в молочные железы способствует повышение проницаемости эпителия слизистой оболочки кишечника в результате физиологических и гормональных изменений во время беременности. Важную роль играет трансформация молочных желез, готовящихся к лактации, в которых развиваются млечные протоки и

синусы, активно разрастается альвеолярная ткань, усиливается лимфо- и кровоснабжение. Прогрессивный рост секреции пролактина, основного гормона, обеспечивающего лактацию, стимулирует массивную миграцию иммунных клеток в молочные железы и их межклеточный транспорт [17, 19].

## ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОМА ГРУДНОГО МОЛОКА НА ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И НОВОРОЖДЕННОГО

Микробиом грудного молока играет ключевую роль в микробной колонизации кишечника и формировании иммунной системы новорожденного [15]. У детей, находящихся на грудном вскармливании, микрофлора кишечника полностью совпадает с микробным спектром материнского молока, в котором значительно доминируют штаммы *Lactobacillus* [12, 20, 21]. Колонизация молочнокислыми бактериями поддерживает гомеостаз слизистой оболочки кишечника новорожденного, стимулирует и регулирует активность Т-клеток, обеспечивая иммунную толерантность к пищевым антигенам, патогенным и условно-патогенным микроорганизмам [22, 23], проявляет активность против раковых клеток толстой кишки [24] и поддерживает физиологическую среду кишечника за счет прямого антимикробного действия, антиадгезивного эффекта, а также продукции молочной кислоты и снижения pH [25]. Дети, получающие грудное молоко, в сравнении с искусственно вскармливаемыми детьми значительно реже болеют инфекционными заболеваниями (в т. ч. диареей) [6], имеют меньшую частоту госпитализаций в стационар и амбулаторных посещений врача в течение первого года жизни [26], а также более низкий показатель неонатальной смертности [6].

В кишечнике искусственно вскармливаемых новорожденных часто преобладают энтерококки, энтеробактерии и *Clostridium difficile*, ассоциируемые с кишечными и atopическими заболеваниями [22]. Добавление выделенных из грудного молока *L. fermentum* в молочную смесь для искусственного вскармливания значительно снижает частоту респираторных и желудочно-кишечных инфекционных заболеваний детей первого года жизни в сравнении с теми, кто получает молочную смесь без пробиотиков [27, 28]. Дотация молочнокислых бактерий также снижает у детей выраженность аллергических реакций [29] и частоту экземы [30].

## МИКРОБИОМ ГРУДНОГО МОЛОКА У ЖЕНЩИН С ЛАКТАЦИОННЫМ МАСТИТОМ

Микробиом грудного молока влияет не только на здоровье ребенка, но и на состояние молочных желез кормящей женщины. Молочнокислые бактерии, содержащиеся в грудном молоке, обладая противомикробной активностью, подавляют рост *Staphylococcus aureus*, основного возбудителя лактационного мастита и инфекционных заболеваний у новорожденного, а фракции выделенных из молока *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus hominis* ингибируют *in vitro* рост раковых клеток молочной железы [31].

Общеизвестно, что ведущей причиной отказа женщин от грудного вскармливания является лактационный мастит, который вызывается резким ростом золотистого стафилококка в грудном молоке, как в монокультуре, так и в ассоциациях [32]. Мастит, как правило, возникает остро с появления резко болезненного уплотнения в молочной железе и быстро присоединяющих общих симптомов интоксикации. При отсутствии своевременного и адекватного лечения в течение 4–5 дней развивается гнойный процесс, требующий хирургического вмешательства и приводящий к серьезным проблемам грудного вскармливания. Мастит всегда начинается с застоя молока, поэтому для предотвращения развития тяжелых гнойных форм заболевания необходима своевременная ликвидация лактостаза, заключающаяся в более частом прикладывании ребенка к груди и дополнительном сцеживании молочных желез после кормления. При сохранении симптомов в течение 12–24 ч назначается антибактериальная терапия [33].

Недавние исследования показали [32, 34, 35], что лактационный мастит также может протекать в хронической форме с отсутствием клинических признаков инфекции, как локальных (гиперемия кожи молочной железы), так и системных (высокая температура тела), проявляясь только болью в груди при кормлении ребенка. Возбудители стертых (хронических) форм мастита – преимущественно другие виды стафилококка или стрептококка, среди которых наиболее часто встречается *S. epidermidis*. Хронизация процесса обусловлена способностью *S. epidermidis* образовывать биопленки [34]. Бактерии в составе биопленок обладают высокой устойчивостью к антибиотикам, а также плохо распознаются иммунной системой организма и не вызывают воспалительной реакции [36, 37], поэтому диагноз у большинства женщин не устанавливается.

Также исследования последних лет показали, что у женщин с маститом имеет место дисбиоз грудного молока, характеризующийся резким увеличением количества условно-патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*), уменьшением их видового разнообразия и значительным снижением количества *Lactobacillus* [32]. В связи с этим восстановление микробиома молочной железы с помощью пробиотических средств может являться эффективной стратегией профилактики и лечения лактационного мастита.

### ВОССТАНОВЛЕНИЕ МИКРОБИОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ ШТАММОВ ЛАКТОБАКТЕРИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГРУДНОГО МОЛОКА

Одними из штаммов лактобактерий, выделенных из грудного молока здоровых женщин, являются *L. fermentum* СЕСТ5716. Убедительно доказано, что при пероральном применении они способны колонизировать молочную железу [38, 39] и проникать через полисахаридный слой микробных биопленок [40], обеспечивая широкий спектр антимикробной активности, включающий *Staphylococcus* и *Streptococcus* [40]. Антимикробное действие *L. fermentum* СЕСТ5716 реализуется как путем прямого подавления

роста микробов, в т. ч. в результате образования молочной и уксусной кислот, так и за счет антиадгезивного эффекта, вызываемого стимуляцией секреции лизоцима, препятствующего прикреплению микробов к клеткам эпителия в молочной железе [41, 42]. Кроме того, *L. fermentum* СЕСТ5716 оказывают противовоспалительное действие, повышая активность противовоспалительного IL-10, активацию фагоцитоза, интерферона- $\gamma$  и стимуляцию секреторного IgA в альвеолярном эпителии [43], а также модулируя активность клеток иммунной системы в периферической крови [44].

На примере обследования 352 женщин с острым лактационным маститом было показано [38], что пероральное применение молочнокислых бактерий, выделенных из грудного молока, в течение 3 нед. достоверно снижает бактериальную обсемененность грудного молока и более значимо уменьшает боли в молочной железе в сравнении с теми, кто получает традиционную терапию антибиотиками. При этом все женщины продолжили грудное вскармливание, тогда как при лечении антибиотиками 9 женщин от него отказались. Рецидивы мастита случились у 30% женщин в течение 3 мес. после лечения антибиотиками и в 3 раза реже после применения пробиотиков.

Также была продемонстрирована высокая эффективность перорального приема *L. fermentum* у женщин с подострым (хроническим) лактационным маститом [45]. Диагноз устанавливался на основании жалоб на боли в груди при кормлении ребенка и количестве бактерий в молоке более  $10^3$  КОЕ/мл, при отсутствии других клинических признаков воспаления. Результаты исследования показали значительное снижение показателей общего количества бактерий и количества стафилококка через 3 нед. приема пробиотиков. Соответственно с этим снижались маркеры воспалительной реакции в молочной железе: IL-8 и секреторный IgA. Степень микробной обсемененности достоверно коррелировала с выраженностью болевых ощущений, демонстрируя, что нарушение микробиома молока напрямую ассоциировано с симптомами боли во время кормления. Проведенное лечение также значительно снизило эмоциональный стресс, ассоциированный с болью, являющейся одной из причин прекращения грудного вскармливания. В группе женщин, принимающих плацебо, количество бактерий в молоке росло, и параллельно увеличивался уровень IL-8.

### ПРОФИЛАКТИКА ЛАКТАЦИОННОГО МАСТИТА

На основании вышеизложенного становится очевидным, что фактором риска развития лактационного мастита является не только лактастаз, но и дисбиоз грудного молока.

Быстрая ликвидация лактостаза путем активного опорожнения молочных желез позволяет купировать большинство случаев начинающегося мастита еще до назначения антибиотиков. Наибольшие проблемы возникают при первичном генерализованном лактостазе на 3–4-е сут после родов, когда грудное вскармливание и сцеживание невозможны из-за выраженного отека и резкой болезненности молочных желез. Высокоэффективным методом у таких женщин является однократное нанесение геля с

прогестероном на кожу молочных желез за 15–20 мин до сцеживания, а быстрая элиминация препарата из тканей позволяет уже через 1 ч приступить к грудному вскармливанию [46]. Для профилактики развития лактостаза и, как следствие, лактационного мастита необходимо соблюдение основных правил грудного вскармливания: раннее прикладывание ребенка к груди с соблюдением техники и правил гигиены, грудное вскармливание по требованию, совместное пребывание мамы с ребенком, активная поддержка матерей в установлении и поддержании надлежащей практики грудного вскармливания [8].

Не менее важным в профилактике лактационного мастита является восстановление нормального микробиома грудного молока. В обзорной статье А. Ожо-Окунола и соавт. [47] отражены основные факторы, негативно влияющие на микробиом грудного молока, подавляющие колонии *Lactobacillus*. Среди них наиболее значимыми являются:

- роды путем кесарева сечения,
- преждевременные роды,
- избыточная масса тела матери,
- перинатальное использование антибиотиков,
- химиотерапия,
- аллергические заболевания матери,
- заболевания кишечника.

Результаты двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования, опубликованные в 2017 г. [38], показали, что профилактический прием пробиотического штамма *L. fermentum* СЕСТ5716 в течение 16 нед. после родов достоверно уменьшает микробную обсемененность молока, обладает противовоспалительным эффектом и снижает частоту развития мастита в сравнении с плацебо на 51%.

Принимая во внимание полученные данные, авторы статьи рекомендуют всем женщинам, имеющим факторы риска развития дисбиоза грудного молока, профилактиче-

ски принимать пробиотические средства, содержащие молочнокислые бактерии, выделенные из грудного молока, в течение 16 нед. после родов, что будет способствовать восстановлению нормальной микрофлоры молочной железы и в 2 раза снизит риск развития лактационного мастита.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день мы знаем, что грудное молоко содержит не только необходимые для развития ребенка питательные вещества, но и широкий спектр микроорганизмов – бактерий, вирусов, простейших и грибов, образующих микробиом грудного молока. В молоке здоровых женщин доминируют молочнокислые бактерии *L. gasseri* и *L. fermentum*, обеспечивающие микробную колонизацию ЖКТ новорожденного, формирование иммунной системы и защиту от инфекционных заболеваний. Микробиом грудного молока формируется преимущественно из бактерий кишечника матери в результате их активной миграции в молочные железы через лимфатическую систему и непосредственно влияет на состояние молочных желез при лактации.

У женщин с маститом имеет место дисбиоз грудного молока, характеризующийся резким увеличением количества условно-патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*), уменьшением их видового разнообразия и значительным снижением количества *Lactobacillus*. Использование пробиотических средств, созданных на основе выделенных из грудного молока штаммов молочнокислых бактерий, может являться эффективной стратегией профилактики и лечения лактационного мастита, а также играть значительную роль в поддержке грудного вскармливания. 

Поступила / Received 01.09.2019  
Отрецензирована / Review 10.09.2019  
Принята в печать / Accepted 12.09.2019

## Список литературы / References

1. Chantry C.J., Eglash A., Labbok M. ABM Position on Breastfeeding-Revised 2015. *Breastfeed Med.* 2015;10(9):407-411. doi: 10.1089/bfm.2015.29012.cha.
2. Hauk L. AAFP Releases Position Paper on Breastfeeding. *Am Fam Physician.* 2015;91(1):56-57. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/270963869\\_AAFP\\_Releases\\_Position\\_Paper\\_on\\_Breastfeeding/citation/download](https://www.researchgate.net/publication/270963869_AAFP_Releases_Position_Paper_on_Breastfeeding/citation/download).
3. Jeurink P.V., Rijniense A., Martijn R., Garssen J., Knipfels L.M. Difficulties in describing allergic disease modulation by pre-, pro- and synbiotics. *Curr Pharm Des.* 2012;18(16):2369-2374. doi: 10.2174/138161212800166031.
4. Penttila I.A. Milk-derived transforming growth factor- $\beta$  and the infant immune response. *J Pediatr.* 2010;156(2 Suppl):21-25. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.11.016.
5. Aakko J., Kumar H., Rautava S., Wise A., Autran C., Bode L., Isolauri E., Salminen S. Human milk oligosaccharide categories define the microbiota composition in human colostrum. *Benef Microbes.* 2017;8(4):563-567. doi: 10.3920/BM2016.0185.
6. Victora C.G., Bahl R., Barros A.J., França G.V., Horton S., Krasevec J., Murch S., Sankar M.J., Walker N., Rollins N.C. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet.* 2016;387(10017):475-490. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7.
7. Ip S., Chung M., Raman G., Chew P., Magula N., DeVine D., Trikalinos T., Lau J. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2007;(153):1-186. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17764214>.
8. Всемирная организация здравоохранения. Здоровье матерей, новорожденных, детей и подростков. Режим доступа: [https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/topics/child/nutrition/breastfeeding/ru/](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/child/nutrition/breastfeeding/ru/)
9. World Health Organization. Maternal, newborn, child and adolescent health. (In Russ.) Available at: [https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/topics/child/nutrition/breastfeeding/ru/](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/child/nutrition/breastfeeding/ru/)
10. Hunt K.M., Foster J.A., Forney L.J., Schütte U.M., Beck D.L., Abdo Z., Fox L.K., Williams J.E., McGuire M.K., McGuire M.A. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One.* 2011;6(6):e21313. doi: 10.1371/journal.pone.0021313.
11. Jiménez E., de Andrés J., Manrique M., Pareja-Tobes P., Tobes R., Martínez-Blanch J.F., Codoñer F.M., Ramón D., Fernández L., Rodríguez J.M. Metagenomic analysis of milk of healthy and mastitis-suffering women. *J Hum Lact.* 2015;31(3):406-415. doi: 10.1177/0890334415585078.
12. Urbaniak C., Angelini M., Gloor G.B., Reid G. Human milk microbiota profiles in relation to birthing method, gestation and infant gender. *Microbiome.* 2016;4:1. doi: 10.1186/s40168-015-0145-y.
13. Murphy K., Curley D., O'Callaghan T.F., O'Shea C.A., Dempsey E.M., O'Toole P.W., Ross R.P., Ryan C.A., Stanton C. The Composition of Human Milk and Infant Faecal Microbiota Over the First Three Months of Life: A Pilot Study. *Sci Rep.* 2017;7:40597. doi: 10.1038/srep40597.
14. Boix-Amorós A., Martínez-Costa C., Querol A., Collado M.C., Mira A. Multiple approaches detect the presence of fungi in human breast-milk samples from healthy mothers. *Sci Rep.* 2017;7(1):13016. doi: 10.1038/s41598-017-13270-x.
15. Ojo-Okunola A., Nicol M., du Toit E. Human breast milk bacteriome in health and disease. *Nutrients.* 2018;10(11):pii: E1643. doi: 10.3390/nu10111643.
16. Pannaraj P.S., Li F., Cerini C., Bender J.M., Yang S., Rollie A., Adisetiyo H., Zabihi S., Lincez P.J., Bittinger K., Bailey A., Bushman F.D., Sleasman J.W., Aldrovandi G.M. Association Between

- Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr.* 2017;171(7):647-654. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0378.
16. Hunt K.M., Foster J.A., Forney L.J., Schütte U.M., Beck D.L., Abdo Z., Fox L.K., Williams J.E., McGuire M.K., McGuire M.A. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One.* 2011;6(6):e21313. doi: 10.1371/journal.pone.0021313.
  17. Rodriguez J.M. The origin of human milk bacteria: Is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation? *Adv Nutr.* 2014;5(6):779-784. doi: 10.3945/an.114.007229.
  18. Zhou X., Voigt A., Paveglio S., Weinstock G., Matson A., Davidovics Z. Similar bacterial signatures in intestinal tissues, milk, and dendritic cells of lactating mice suggest a possible entero-mammary pathway. *Gastroenterology.* 2017;152(5):172. doi: 10.1016/S0016-5085(17)30893-4.
  19. Charoenphandhu N., Nakkrasae L.I., Kraidith K., Teerapornpantakit J., Thongchote K., Thongon N., Krishnamra N. Two-step stimulation of intestinal Ca(2+) absorption during lactation by long-term prolactin exposure and suckling-induced prolactin surge. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297(3):609-619. doi: 10.1152/ajpendo.00347.2009.
  20. Asnicar F., Manara S., Zolfo M., Truong D.T., Scholz M., Armanini F., Ferretti P., Gorfer V., Pedrotti A., Tett A., Segata N. Studying vertical microbiome transmission from mothers to infants by strain-level metagenomic profiling. *mSystems.* 2017;2(1):e00164-16. pii: e00164-16. doi: 10.1128/mSystems.00164-16.
  21. Murphy K., Curley D., O'Callaghan T.F., O'Shea C.A., Dempsey E.M., O'Toole P.W., Ross R.P., Ryan C.A., Stanton C. The composition of human milk and infant faecal microbiota over the first three months of life: A pilot study. *Sci Rep.* 2017;7:40597. doi: 10.1038/srep40597.
  22. Walker W.A., Iyengar R.S. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatr Res.* 2015;77(1-2):220-228. doi: 10.1038/pr.2014.160.
  23. Donnet-Hughes A., Perez P.F., Dore J., Leclerc M., Levenez F., Benyacoub J., Serrant P., Segura-Roggero I., Schiffrin E.J. Potential role of the intestinal microbiota of the mother in neonatal immune education. *Proc Nutr Soc.* 2010;69(3):407-415. doi: 10.1017/S0029665110001898.
  24. Kim J.Y., Woo H.J., Kim Y.S., Kim K.H., Lee H.J. Cell cycle dysregulation induced by cytoplasm of *Lactococcus lactis* ssp *lactis* in SNUC2A, a colon cancer cell line. *Nutr Cancer.* 2003;46(2):197-201. doi: 10.1207/S15327914NC4602\_13.
  25. Olivares M., Diaz-Ropero M.P., Martín R., Rodríguez J.M., Xaus J. Antimicrobial potential of four lactobacillus strains isolated from breast milk. *J Appl Microbiol.* 2006 Jul;101(1):72-79. doi: 10.1111/j.1365-2672.2006.02981.x.
  26. Ajetunmbi O.M., Whyte B., Chalmers J., Tappin D.M., Wolfson L., Fleming M., MacDonald A., Wood R., Stockton D.L.; Glasgow Centre for Population Health Breastfeeding Project Steering Group. Breastfeeding is associated with reduced childhood hospitalization: evidence from a Scottish Birth Cohort (1997-2009). *J Pediatr.* 2015;166(3):620-625.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.11.013.
  27. Gil-Campos M., López M.Á., Rodríguez-Benitez M.V., Romero J., Roncero I., Linares M.D., Maldonado J., López-Huertas E., Berwind R., Ritzenthaler K.L., Navas V., Sierra C., Sempere L., Geerlings A., Maldonado-Lobón J.A., Valero A.D., Lara-Villoslada F., Olivares M. Lactobacillus fermentum CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1-6 months of age: A Randomized Controlled Trial. *Pharmacol Res.* 2012 Feb;65(2):231-238. doi: 10.1016/j.phrs.2011.11.016.
  28. Maldonado J., Canabate F., Sempere L., Vela F., Sánchez A.R., Narbona E., López-Huertas E., Geerlings A., Valero A.D., Olivares M., Lara-Villoslada F. The Human milk probiotic Lactobacillus fermentum CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):55-61. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182333f18.
  29. Lara-Villoslada F., Olivares M., Sierra S., Rodríguez J.M., Boza J., Xaus J. Beneficial effects of probiotic bacteria isolated from breast milk. *Br J Nutr.* 2007;98(Suppl 1):96-100. doi: 10.1017/S0007114507832910.
  30. Kim J.Y., Kwon J.H., Ahn S.H., Lee S.I., Han Y.S., Choi Y.O., Lee S.Y., Ahn K.M., Ji G.E. Effect of probiotic mix (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus) in the primary prevention of eczema: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(2 Pt 2):e386-393. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00958.x.
  31. Hassan Z., Mustafa S., Rahim R.A., Isa N.M. Anti-breast cancer effects of live, heat-killed and cytoplasmic fractions of enterococcus faecalis and staphylococcus hominis isolated from human breast milk. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2016 Mar;52(3):337-348. doi: 10.1007/s11626-015-9978-8.
  32. Patel S.H., Vaidya Y.H., Patel R.J., Pandit R.J., Joshi C.G., Kunjadiya A.P. Culture independent assessment of human milk microbial community in lactational mastitis. *Sci Rep.* 2017;7(1):7804. doi: 10.1038/s41598-017-08451-7.
  33. Amir L.H. ABM Clinical Protocol #4: Mastitis, Revised March 2014. *Breastfeed Med.* 2014; 9(5): 239-243. doi: 10.1089/bfm.2014.9984.
  34. Delgado S., Arroyo R., Jiménez E., Marín M.L., del Campo R., Fernández L., Rodríguez J.M. Staphylococcus epidermidis strains isolated from breast milk of women suffering infectious mastitis: Potential virulence traits and resistance to antibiotics. *BMC Microbiol.* 2009;9:82. doi: 10.1186/1471-2180-9-82.
  35. Fernández L., Langa S., Martín V., Maldonado A., Jiménez E., Martín R., Rodríguez J.M. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res.* 2013;69(1):1-10. doi: 10.1016/j.phrs.2012.09.001.
  36. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(2):114-122. doi: 10.1038/nrd1008.
  37. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(2):167-193. doi: 10.1128/cmr.15.2.167-193.2002.
  38. Arroyo R., Martín V., Maldonado A., Jiménez E., Fernández L., Rodríguez J.M. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of Lactobacilli isolated from breast milk. *Clin Infect Dis.* 2010;50(12):1551-1558. doi: 10.1086/652763.
  39. Hurtado J.A., Maldonado-Lobón J.A., Diaz-Ropero M.P., Flores-Rojas K., Uberos J., Leante J.L., Affumicato L., Couce M.L., Garrido J.M., Olivares M., Fonollá J. Oral Administration to Nursing Women of Lactobacillus fermentum CECT5716 Prevents Lactational Mastitis Development: A Randomized-Controlled Trial. *Breastfeed Med.* 2017;12(4):202-209. doi: 10.1089/bfm.2016.0173.
  40. Rybalchenko O.V., Bondarenko V.M., Orlova O.G., Markov A.G., Amasheh S. Inhibitory effects of Lactobacillus fermentum on microbial growth and biofilm formation. *Arch Microbiol.* 2015;197(8):1027-1032. doi: 10.1007/s00203-015-1140-1.
  41. Cárdenas N., Laiño J.E., Delgado S., Jiménez E., Juárez del Valle M., Savoy de Giori G., Sesma F., Mayo B., Fernández L., LeBlanc J.G., Rodríguez J.M. Relationships between the genome and some phenotypic properties of Lactobacillus fermentum CECT 5716, a probiotic strain isolated from human milk. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2015;99(10):4343-4353. doi: 10.1007/s00253-015-6429-0.
  42. Kang M.S., Lim H.S., Oh J.S., Lim Y.J., Wuertz-Kozak K., Harro J.M., Shirliff M.E., Achermann Y. Antimicrobial activity of Lactobacillus salivarius and Lactobacillus fermentum against Staphylococcus aureus. *Pathog Dis.* 2017;75(2). doi: 10.1093/femspd/ftx009.
  43. Diaz-Ropero M.P., Martín R., Sierra S., Lara-Villoslada F., Rodríguez J.M., Xaus J., Olivares M. Two Lactobacillus strains, isolated from breast milk, differently modulate the immune response. *J Appl Microbiol.* 2007;102(2):337-343. doi: 10.1111/j.1365-2672.2006.03102.x.
  44. Pérez-Cano F.J., Dong H., Yaqoob P. In vitro immunomodulatory activity of lactobacillus fermentum cect5716 and lactobacillus salivarius cect5713: Two probiotic strains isolated from human breast milk. *Immunobiology.* 2010;215(12):996-1004. doi: 10.1016/j.imbio.2010.01.004.
  45. Maldonado-Lobón J.A., Diaz-Lopez M.A., Carputo R., Duarte P., Diaz-Ropero M.P., Valero A.D., Sañudo A., Sempere L., Ruiz-López M.D., Bañuelos Ó., Fonollá J., Olivares Martín M. Lactobacillus fermentum CECT 5716 Reduces Staphylococcus Load in the Breastmilk of Lactating Mothers Suffering Breast Pain: A Randomized Controlled Trial. *Breastfeed Med.* 2015;10(9):425-432. doi: 10.1089/bfm.2015.0070.
  46. Пустотина О.А., Павлютенкова Ю.А. Лактационный мастит и лактостаз. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2007;(2):55-57. Режим доступа: <https://medznote.ru/docs/index-41000.html>
  47. Pustotina O.A., Pavlyutenkova Yu.A. Puerperal mastitis and lactostasis. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2007;(2):55-57. (In Russ.) Available at: <https://medznote.ru/docs/index-41000.html>
  48. Ojo-Okunola A., Nicol M., du Toit E. Human breast milk bacteriome in health and disease. *Nutrients.* 2018;10(1 1). pii: E1643. doi: 10.3390/nu10111643.

### Информация об авторах:

**Пустотина Ольга Анатольевна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Частное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева»; 191196, Россия, Санкт-Петербург, ул. Миллионная, д. 29, литер А; e-mail: Pustotina@gmail.com

**Селиверстов Александр Анатольевич**, к.м.н., врач акушер-гинеколог, Многопрофильный медицинский центр «Женское здоровье»; 115407, Россия, Москва, ул. Судостроительная, д. 40; e-mail: aac-06@mail.ru

### Information about the authors:

**Olga A. Pustotina**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Obstetrics and Gynecology with Reproductive Medicine Module, Private Educational Institution of Additional Professional Education Academy of Medical Education named after F.I. Inozemtsev; 29A, Millionnaya Street, Saint Petersburg, 191196, Russia; e-mail: Pustotina@gmail.com

**Alexander A. Seliverstov**, Cand. of Sci. (Med.), Obstetrics and Gynecology Doctor, Multidisciplinary Women's Health Center; 40, Sudostroitel'naya Street, Moscow, 115407, Russia; e-mail: aac-06@mail.ru

## Современные возможности диагностики и лечения вульвовагинального кандидоза (в помощь практикующему врачу)

Э.Р. Довлетханова✉, e-mail: e\_dovletkhanova@oparina4.ru

П.Р. Абакарова, ORCID: 0000-0002-8243-5272, e-mail: p\_abakarova@oparina4.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

### Резюме

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) является одной из наиболее распространенных вагинальных инфекций, составляя от 40% до 50% всех случаев инфекционного вульвовагинита. У 70–75% сексуально активных женщин наблюдается по крайней мере один эпизод ВВК в течение жизни, 8–10% взрослых женщин имеют рецидивирующий ВВК. Лечение ВВК до настоящего времени остается одной из наиболее актуальных проблем гинекологии. Несмотря на современные лекарственные средства, используемые в лечении различных форм ВВК, остается высоким удельный вес рецидивирующих форм заболевания.

**Ключевые слова:** вульвовагинальный кандидоз, кандидозный вагинит, урогенитальный кандидоз, флуконазол, РВВК

**Для цитирования:** Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Современные возможности диагностики и лечения вульвовагинального кандидоза (в помощь практикующему врачу). *Медицинский совет*. 2019;(13):42-48. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-42-48.

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

## Modern opportunities for the diagnosis and treatment of vulvovaginal candidiasis (in aid of a practitioner)

Elmira R. Dovletkhanova✉, e-mail: e\_dovletkhanova@oparina4.ru

Patimat R. Abakarova, ORCID: 0000-0002-8243-5272, e-mail: p\_abakarova@oparina4.ru

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Ac. Oparina str., Moscow, 117997, Russia

### Abstract

Vulvovaginal candidiasis (VVC) is one of the most common vaginal infections, representing 40% to 50% of all cases of infectious vulvovaginitis. Between 70–75% of sexually active women experience at least one episode of VVC in their lifetime, and 8–10% of adult women have recurrent VVC. The treatment of VVC remains as one of the most pressing challenges of gynecology. The share of recurrent disease event rates remains high, despite the modern medicines used to treat various forms of VVC.

**Keywords:** vulvovaginal candidiasis, candidal vaginitis, urogenital candidiasis, fluconazole, RVVC

**For citation:** Dovletkhanova E. R. Modern opportunities for the diagnosis and treatment of vulvovaginal candidiasis (in aid of a practitioner). *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2019;(13):42-48. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-42-48.

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

### ВВЕДЕНИЕ

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – распространенное заболевание, которое является причиной от 40% до 50% всех случаев инфекционного вульвовагинита. Течение ВВК сопровождается выраженными клиническими проявлениями, а отсутствие желаемого эффекта от проводимой терапии может приводить к развитию у больных психосоматических нарушений и оказывает неблагоприятное воздействие на состояние организма в целом, снижая качество жизни пациенток [1, 2].

ВВК – симптоматический вагинит (воспаление влагалища), вызванный дрожжевой инфекцией *Candida spp.*, при котором в патологический процесс часто вовлекается вульва (эритема и отек). Преобладающим симптомом явля-

ется зуд вульвы и влагалища, сопровождающийся аномальными творожистыми или водянистыми выделениями из половых путей. Жжение вульвы, болезненность и раздражение также являются общими симптомами, могут сопровождаться дизурией или диспареунией, усиливающимися в течение недели, предшествующей менструации. При микроскопии вагинальных выделений выявление дрожжей видов *Candida spp.* позволяет провести дифференциацию с другими формами вагинита [3, 4].

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

*Candida spp.* – условно-патогенные микроорганизмы, являющиеся факультативными анаэробами и обладающие тропизмом к тканям, богатым гликогеном.

*Candida albicans* продолжает оставаться наиболее распространенной во всем мире, вызывая заболевания как у взрослого, так и у детского населения, однако в последние десятилетия отмечается увеличение числа случаев заболеваний, вызванных *Candida non-albicans* (NAC) [5, 6].

*Candida albicans* выявляется у 90–95% больных с урогенитальным кандидозом.

У пациенток с ВВК *C. albicans* встречается в 70–85% случаев. Представители *Candida non-albicans* – *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. lipolytica*, *C. rugosa*, *C. norvegensis*, *C. famata*, *C. zeylanoides* выявляются гораздо реже, как правило, при рецидивирующих или осложненных формах урогенитального кандидоза. Наиболее частой причиной ВВК, вызванного NAC, является *Candida glabrata*<sup>1,2</sup>.

Ключевую роль в патогенезе ВВК играют адгезия возбудителя к поверхности слизистой оболочки с последующей колонизацией, эпителиальная инвазия и секреция определенных ферментов. Скорость развития и тяжесть течения патологического процесса зависят от состояния защитных сил организма. Следует отметить, что усилению адгезивных свойств дрожжевых грибов способствует применение антибактериальных, глюкокортикоидных, цитостатических препаратов.

Высокой адгезивной способностью обладают *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, более низкой – *C. glabrata*, *C. krusei*<sup>3</sup>.

Патогенные механизмы NAC не так хорошо изучены, как механизмы *Candida albicans*. Известно, что *C. glabrata* уклоняется от реакций иммунной системы. Важными характеристиками всех видов NAC являются внутренняя резистентность и недостаточная восприимчивость к низким дозам азоловых противогрибковых средств, являющихся препаратами выбора первой линии, что в дальнейшем делает лечение неэффективным [7].

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Ежегодно заболеваемость ВВК во всем мире возрастает. ВВК является второй по частоте причиной патологических влагалищных выделений после бактериального вагиноза. Известно, что заболеваемость ВВК возрастает с началом половой активности, но достоверных доказательств того, что ВВК передается половым путем, не найдено<sup>4</sup>.

Частота регистрации ВВК составляет 30–45% в структуре всех инфекционных поражений вульвы и влагалища. Распространенность ВВК неоднородна в разных возраст-

ных группах, однако пик ее приходится на репродуктивный возраст. По крайней мере один эпизод ВВК наблюдается у 70–75% женщин репродуктивного возраста в течение всей жизни [8]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что у половины всех женщин в возрасте 25 лет наблюдался хотя бы один эпизод ВВК, причем начало половой жизни является важным фактором риска в этой когорте пациенток [9].

У 8–10% пациенток репродуктивного возраста (примерно 140 млн женщин во всем мире) ВВК проявляется как рецидивирующее заболевание, т. е. наблюдаются как минимум четыре эпизода ВВК в течение 1 года [10].

По результатам исследований бессимптомное носительство отмечается у 10% женщин, поэтому выявление *Candida spp.* не свидетельствует о кандидозе и при отсутствии симптомов заболевания не требует обязательного лечения [11].

Как известно, ВВК редко наблюдается у женщин в постменопаузе, за исключением пациенток, получающих заместительную гормональную терапию (Hurley R., 1979).

ВВК не относится к инфекциям, передаваемым половым путем, однако это не исключает возможности возникновения кандидозного баланопостита у мужчин – половых партнеров женщин с ВВК.

В зависимости от географического местоположения виды *Candida spp.* в настоящее время в 20–30% случаев являются первичной или вторичной причиной целого ряда наиболее распространенных вагинальных заболеваний. Традиционно *Candida albicans* считается основным этиологическим фактором ВВК, тем не менее в последнее время растет распространенность видов NAC, что отмечено в результатах научных исследований во всем мире [12, 13].

Виды NAC выявляются чаще у пациенток с осложненными и рецидивирующими формами ВВК. Большинство случаев NAC-вагинита обусловлено *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, с преобладанием *C. glabrata* [13, 14].

Клиническая картина NAC-вагинита довольно разнообразна, имеет тенденцию быть менее выраженной, чем у вульвовагинитов, вызванных *C. albicans*, вплоть до стертых форм [14].

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ CANDIDA SPP. У ЖЕНЩИН С ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ

Существует определенная географическая изменчивость распространенности *Candida spp.* В Латинской Америке, Южной Европе, Индии и Пакистане *C. parapsilosis* и/или *C. tropicalis* встречаются чаще, чем *C. glabrata*. *C. krusei* является наименее распространенным из пяти видов рода *Candida*, вызывающих развитие ВВК [15].

Распространенность *Candida spp.* у женщин с ВВК варьирует в зависимости от местоположения, а также других особенностей изучаемых групп населения. Наиболее часто идентифицируется один вид *Candida spp.*, два или более вида были обнаружены во влагалищной культуре только 2–5% женщин с осложненным и неосложненным ВВК.

<sup>1</sup> Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Издание 2-изд., испр. и доп. М.: РОАГ, 2019. 56 с. Режим доступа: [https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/rekomendacii\\_roag.pdf](https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/rekomendacii_roag.pdf).

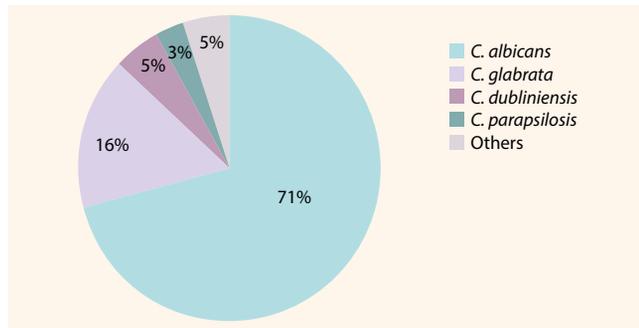
<sup>2</sup> Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015; 5-е изд. М.: Деловой экспресс, 2016; 768 с. Режим доступа: [https://www.cnikvi.ru/docs/2335\\_maket\\_30.pdf](https://www.cnikvi.ru/docs/2335_maket_30.pdf).

<sup>3</sup> Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Клинические рекомендации. М., 2013; Б. и 50 с. Режим доступа: <https://dooplayer.ru/26676497-Federalnye-klinicheskie-rekomendacii-diagnostika-i-lechenie-zabolevaniy-soprovozhdayushchihya-patologicheskimi-vydeleniyami-iz-polovyh-putey-zhenshchin.html>.

<sup>4</sup> Мирзабалаева А.К., Климов Н.Н. Диагностика и лечение кандидоза половых органов у женщин, девочек и подростков. СПб.: СПбМАПО, 2009;60.

В Соединенных Штатах, Европе и Австралии *C. albicans* является наиболее распространенным видом, выявленным у женщин с ВВК (от 76 до 89%), затем следует *C. glabrata* (от 7 до 16%). Распространенность ВВК, связанного с *NAC*, колеблется от 24% до 11%. В некоторых исследованиях сообщается о возрастающей роли *NAC*, однако недавнее исследование, проведенное в США на более чем 90 000 образцах, подтвердило наибольшую встречаемость *C. albicans* у пациенток с ВВК [16, 17] (рис.).

- **Рисунок.** Распределение микроорганизмов, выделенных у пациентов с ВВК [16]
- **Figure.** Distribution of microorganisms isolated from patients with VVC [16]



*NAC*, в частности *C. glabrata*, чаще ассоциируются с ВВК в некоторых странах Азии и Африки. В Турции, Индии и Нигерии распространенность ВВК, связанного с *C. glabrata*, колеблется от 30 до 37%.

## ФАКТОРЫ РИСКА

Эндогенными факторами риска развития ВВК могут быть беременность, сахарный диабет (СД), ожирение, заболевания щитовидной железы, воспалительные гинекологические заболевания, иммунодефицитные состояния, повышение уровня эстрогенов [18].

Нередко ВВК выявляется на фоне инфекций, передаваемых половым путем.

К экзогенным факторам риска относят лучевую терапию, применение системных антибиотиков, глюкокортикоидных, цитостатических препаратов, иммунодепрессантов, ношение тесной одежды, белья из синтетических тканей, регулярное применение гигиенических прокладок, длительное использование внутриматочных средств, влагалищных диафрагм, спринцевания, спермицидов, применение гормональных контрацептивов, препаратов, содержащих эстрогены. Однако доказательства того, что различные виды контрацептивов являются факторами риска развития ВВК, противоречивы [19].

## КЛАССИФИКАЦИЯ

В российских рекомендациях выделяют две клинические формы ВВК:

- острый ВВК;
- рецидивирующий (хронический) ВВК (РВВК) (не менее 4 обострений ВВК в течение 12 мес.).

В международной классификации, предложенной D. Eschenbach и используемой в настоящее время в рекомендациях CDC 2015, ВВК классифицируется как неосложненное или осложненное заболевание на основании клинической картины, результатов микробиологического исследования, реакции на терапию (табл. 1) [3].

## ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ВВК

Исследования показали, что *Candida* может быть выделен из половых путей у 10–55% здоровых, бессимптомных женщин детородного возраста, что может привести к симптоматической инфекции при дисбалансе между *Candida* и факторами защиты влагалища [3, 14, 20].

*Candida spp.* также колонизируют такие экстрагенитальные участки, как, например, полость рта и прямая кишка, где они существуют как местная микробиота желудочно-кишечного тракта. *Candida* также может быть обнаружена в перианальной области и нижних мочевых путях [20].

Возможна вертикальная передача *Candida spp.* от матери к младенцу во время родов, поэтому необходимо на ранних этапах беременности выявить, какие участки организма матери колонизированы *Candida spp.* [10]. Эти места колонизации в дальнейшем могут стать источником развития рецидивов ВВК [17, 18, 20].

Врожденный кандидоз – результат трансплацентарного или вертикального инфицирования плода, его диагностируют с первых часов до 6 сут после рождения. Клинически врожденный и приобретенный кандидозы могут проявляться как поражение кожи и слизистых обо-

- **Таблица 1.** Классификация ВВК (клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин, 2019)

- **Table 1.** Classification of VVC (clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological vaginal discharge, 2019)

Неосложненный ВВК является впервые выявленным или развивающимся спорадически (менее 4 раз в год); сопровождается умеренными проявлениями вульвовагинита; наблюдается у женщин, не имеющих факторов риска развития заболевания	Спорадический или нечастый (редкий) ВВК или легкий или средней тяжести ВВК или в основном вызванный <i>Candida albicans</i> или у женщин с неослабленным иммунитетом
Осложненный ВВК является рецидивирующим (развивается 4 и более раз в год); сопровождается выраженными объективными симптомами вульвовагинита (яркая островоспалительная эритема, отек, изъязвления, трещины слизистых оболочек и кожи перианальной области); наблюдается у женщин, имеющих факторы риска развития заболевания (наблюдается у женщин, имеющих факторы риска развития заболевания, сопровождающиеся подавлением реактивности организма)	Рецидивирующий ВВК или тяжело протекающий ВВК или вызванный <i>non-albicans C.</i> видами или у женщин с СД, ослабленным иммунитетом (например, ВИЧ-инфекция), истощением или получающих иммуносупрессивную терапию (например, кортикостероиды)

лочек и как инвазивный кандидоз, кандидемия и острый диссеминированный кандидоз. Кандидоз кожи и слизистых обычно диагностируют от 6-го до 14-го дня с частотой 6–8%. Интранатальное инфицирование особенно опасно для новорожденных с низкой массой тела при рождении и сроком гестации менее 32 нед. Возможно экзогенное инфицирование новорожденных (от рук матери, персонала в роддоме, с объектов окружающей среды). У доношенных новорожденных инвазивный кандидоз возникает очень редко.

Хотя виды *Candida* не считаются классическими патогенами, передаваемыми половым путем, есть некоторые свидетельства того, что *Candida spp.* может передаваться как при оральном, так и при других половых контактах [20, 21].

## КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ВВК

Большинство женщин с ВВК страдают от неосложненного вагинита, обычно вызванного *S. albicans*. Такое течение болезни наблюдается преимущественно у здоровых взрослых женщин, у которых нет предрасполагающих факторов утяжеления заболевания.

Около 10–20% женщин страдают от осложненного ВВК, который характеризуется более тяжелым течением или вызван видами NAC<sup>5</sup>. Инфекции во время беременности, связанные с ними или другие сопутствующие состояния, такие как иммуносупрессия и неконтролируемый диабет, также классифицируются как осложнение инфекции.

Клинически ВВК проявляется жалобами на зуд, жжение, аномальные творожистые или водянистые выделения из влагалища, дискомфорт, дизурию, диспареунию.

К числу объективных признаков ВВК относят отек, гиперемиию слизистой оболочки вульвы и влагалища, наличие беловатого налета на слизистой влагалища, легко снимаемого тампоном. При осложненном ВВК могут появляться трещины слизистых и кожных покровов в области вульвы, задней спайки и перианальной области, наблюдаться сухость, атрофия, лихенизация в области поражения [15, 22].

Следует отметить, что ни один из симптомов и признаков, сопровождающих ВВК, не является специфичным. О развитии симптоматического ВВК может свидетельствовать увеличение роста дрожжей, которые ранее колонизировали влагалище, не вызывая симптомов.

При осложненном ВВК возможно вовлечение в патологический процесс мочевыделительной системы (уретрит, цистит) [3, 18, 23].

## ДИАГНОСТИКА ВВК

Женщинам без клинических симптомов не следует проводить обследование на *Candida spp.* Во всех ситуациях

верификация диагноза должна основываться на сочетании клинической картины и данных лабораторного обследования для выделения возбудителя инфекционного процесса [3, 24].

Методы лабораторной диагностики:

- микроскопия нативных препаратов или микроскопия мазков, окрашенных по Граму (обнаружение дрожжевых почкующихся клеток, псевдомицелия);
- культуральное исследование (посев материала на селективную питательную среду Сабуро);
- молекулярно-биологические методы, направленные на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *Candida spp.*

Определение чувствительности к антимикотикам при неосложненных формах ВВК не рекомендовано (табл. 2)<sup>6</sup> [3].

## ЛЕЧЕНИЕ

По данным исследований, азолы имеют более высокие показатели клинического микологического излечения, чем полиены (нистатин), – 85–90% [15, 18, 25].

Системные азолы обладают хорошей переносимостью, не имеют побочных эффектов.

Антимикотики для местного применения доступны в виде кремов, вагинальных таблеток и суппозиторияев.

Согласно рекомендациям IDSA 2009, MMWR 2010, IUSTI/WHO 2018, РОАГ 2019, из системных антимикотиков для лечения неосложненного ВВК применяется флуконазол (Дифлюкан) 150 мг внутрь однократно.

Флуконазол является триазольным противогрибковым веществом, которое ингибирует грибковый цитохром P450-зависимый фермент ланостерол- $\alpha$ -деметилазу 14, разрушает клеточную мембрану грибов и ухудшает репликацию клеток. Флуконазол обладает высокой пероральной биодоступностью (>90%) и хорошим проникновением в ткани. Период полувыведения препарата составляет приблизительно 30 ч, в основном (приблизительно в 80%) он выводится с мочой в неизменном виде. Флуконазол обладает высокой активностью *in vivo* и *in vitro* по отношению к большинству штаммов *Candida* и используется в различных дозах (обычно от 1 до 12 мг/кг/сут у детей и от 100 до 400 мг/сут у взрослых). Продолжительность применения составляет от нескольких дней до месяцев при различных видах грибковых инфекций у взрослых и детей, в т. ч. у недоношенных и новорожденных [25].

Поскольку локальные и системные антимикотики продемонстрировали схожую эффективность в лечении неосложненного ВВК, оба варианта терапии получили в рекомендациях IDSA уровень доказательности AI (доказательства получены посредством метаанализа данных рандомизированных контролируемых исследований).

Эффективность терапии при неосложненном ВВК препаратами локального или системного действия

<sup>5</sup> Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015; 5-е изд. М.: Деловой экспресс, 2016; 768 с. Режим доступа: [https://www.cnikvi.ru/docs/2335\\_maket\\_30.pdf](https://www.cnikvi.ru/docs/2335_maket_30.pdf).

<sup>6</sup> Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Издание 2-изд., испр. и доп. М.: РОАГ, 2019. 56 с. Режим доступа: [https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/rekomendacii\\_roag.pdf](https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/rekomendacii_roag.pdf).

- **Таблица 2.** Алгоритм обследования и лечения ВВК
- **Table 2.** Algorithm for examination and treatment of VCC

<b>Оценка жалоб и клинических симптомов</b>	Дискомфорт, зуд и жжение в области половых органов; ноющие боли внизу живота и при половом контакте; возможны дизурические расстройства, диспареуния. Воспаление слизистой оболочки влагалища и вульвы: ярко выраженный отек и гиперемия; при длительном течении – признаки атрофии влагалищного эпителия, проявления десквамативного воспалительного вагинита. Выделения: обильные/умеренные, творожистые или жидкие, беловатого, сероватого, желтоватого оттенка
<b>Диагностика (материал для исследования – влагалищные выделения, соскоб из уретры, цервикального канала)</b>	<b>Определяется нормальный pH</b> влагалища: 4,0–4,5 (pH выше 4,5 должен указывать на возможность бактериального вагиноза, трихомониаза или смешанной инфекции)
	<b>Микроскопическое исследование</b> нативных препаратов, препаратов с добавлением 10% раствора KOH и препаратов, окрашенных метиленовым синим по Граму (наблюдается преобладание вегетирующих форм грибов <i>Candida</i> – псевдомицелия и почкующихся дрожжевых клеток)
	<b>Бактериологическое исследование (культуральный посев)</b> с видовой идентификацией возбудителя ( <i>C. albicans</i> , <i>C. non-albicans</i> , грибов не <i>Candida</i> родов), которое показано при клинических проявлениях, отрицательном результате микроскопического исследования на фоне клинических проявлений заболевания, рецидивирующем течении ВВК с целью определения тактики лечения. <i>Рутинное определение чувствительности к антимикотикам нецелесообразно</i>
	<b>Молекулярно-биологические методы</b> (ПЦР-real time – «Фемофлор-16», Россия) надежны и в настоящее время широко доступны. Направлены на обнаружение специфических фрагментов ДНК возбудителя. Диагностическое значение имеет концентрация в клиническом образце $10^4$ и более ГЭ/мл (геном-эквивалент на миллилитр). Необходимость видовой идентификации возбудителя в практическом отношении обусловлена устойчивостью некоторых видов <i>Candida</i> к антимикотическим препаратам
<b>Лечение</b>	
<b>Неосложненный ВВК</b>	Однократная доза флуконазола (Дифлюкан®) 150 мг перорально (А) <i>или</i> итраконазол 200 мг перорально 1 р/сут в течение 3 дней (А)
	локальные (топические) препараты: натамицин, вагинальные суппозитории (В) 100 мг 1 р/сут в течение 6 дней <i>или</i> клотримазол, вагинальная таблетка (А) 200 мг 1 р/сут перед сном в течение 3 дней <i>или</i> 100 мг 1 р/сут перед сном в течение 7 дней <i>или</i> клотримазол, крем 1% (А) 5 г интравагинально 1 р/сут перед сном в течение 7–14 дней <i>или</i> итраконазол, вагинальная таблетка 200 мг 1 р/сут перед сном в течение 10 дней (С) <i>или</i> миконазол, вагинальные суппозитории 100 мг 1 р/сут перед сном в течение 7 дней (В) <i>или</i> бутоконазол, 2% крем 5 г интравагинально 1 р/сут перед сном однократно (В)
	Альтернативные режимы При наличии выраженных объективных симптомов ВВК рекомендовано увеличение длительности интравагинальной терапии препаратами группы азолов до 10–14 дней (D) <i>или</i> увеличение дозы флуконазола (Дифлюкан®) 150 мг перорально дважды с промежутком в 72 ч (D)
<b>Осложненный ВВК</b>	Первый этап (купирование рецидива заболевания)
	однократная доза флуконазола (Дифлюкан®) 150 мг перорально трижды с интервалом в 72 ч (С)
	Локальные (топические) препараты: используются схемы лечения, указанные выше, курсом до 14 дней (С); при выявлении <i>C. non-albicans</i> целесообразно лечение натамицином: 100 мг интравагинально 1 р/сут в течение 6–12 дней (С)
	Второй этап (поддерживающий, в течение 6 мес.) одним из препаратов:
	флуконазол (Дифлюкан®) 150 мг перорально 1 р/нед. (С) <i>или</i> натамицин, вагинальные суппозитории 100 мг 1 р/нед. (С) <i>или</i> клотримазол, вагинальная таблетка 500 мг 1 р/нед. (С)

составляет, по данным международных рекомендаций, 80–90%. Это объясняется тем, что возбудителем при неосложненном ВВК является *C. albicans*.

При тяжелом течении ВВК (выраженная эритема вульвы, отек, эскориации, трещины слизистой) короткие курсы локальной антимикотической терапии или однократный прием флуконазола имеют слабый клинический эффект. В этих случаях может быть рекомендован 7–14-дневный курс локальной терапии или флуконазол

(Дифлюкан) в дозе 150 мг трижды внутрь с интервалом в 72 ч, или локальные антимикотические препараты в течение 7 дней.

Для лечения РВВК рекомендовано применение локальных или системных антимикотиков с последующим курсом длительной супрессивной терапии. Для достижения стойкой ремиссии поддерживающая супрессивная терапия проводится сразу после завершения начального курса.

Схема супрессивного лечения хронического РВБК: флуконазол (Дифлюкан) по 150 мг 1 р/нед. в течение 6 мес. Данная тактика позволяет контролировать симптомы более чем у 90% пациентов, при этом частота рецидивов на фоне приема препарата составляет менее 10%. Показано, что длительный период полувыведения флуконазола из тканей влагалища позволяет поддерживать минимальную ингибирующую концентрацию большинства штаммов *C. albicans* на 96 ч (4 дня), в последующие 3 дня постантифунгицидный эффект позволяет предотвратить рост оставшихся дрожжевых грибов<sup>7</sup> [2, 3, 6].

ВБК, вызванный НАС, труднее поддается лечению. Возможно применение борной кислоты по 600 мг в желатиновых капсулах, которая вводится интравагинально 1 р/сут в течение 2 нед. Клиническая эффективность и частота микологической эрадикации при использовании этой схемы составляют приблизительно 70%<sup>8</sup> [26]. Альтернативой может служить использование 17% крема флуцитозина в качестве монопрепарата или в сочетании с 3% кремом амфотерицина В в течение 14 дней<sup>9</sup> [1, 2].

Во время беременности, согласно рекомендациям CDC 2010, целесообразно использование местных антимикотических средств в течение 7 дней. При сниженной чувствительности к местным азолам IUSTI/WHO (2011) рекомендуют использование локально препарата нистатин 100 тыс. Ед по 1–2 суппозитория на ночь в течение 14 дней [3].

Оценку эффективности лечения рекомендуется проводить через 14 дней после его окончания (табл. 2).

<sup>7</sup> Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Издание 2-изд., испр. и доп. М.: РОАГ, 2019. 56 с. Режим доступа: [https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/rekomendacii\\_roag.pdf](https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/rekomendacii_roag.pdf).

<sup>8</sup> Там же.

<sup>9</sup> Там же.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Излечение (облегчение симптомов и отрицательный анализ на грибковые культуры) достигается у 90% пациенток с неосложненным ВБК при применении рекомендованных схем и препаратов.

РВБК требует более тщательного обследования пациентки для выявления предрасполагающих условий или факторов риска. В этом случае обследование может включать культуральные методы, которые подтверждают диагноз и помогают выявить возбудителя, а при необходимости определить чувствительность к противогрибковым препаратам.

Лечение РВБК может потребовать более длительной местной или пероральной терапии.

При выявлении видов *Candida non-albicans* могут быть применены альтернативные методы лечения.

При использовании флуконазола (Дифлюкана) у пациенток с РВБК эффективно применение однократной дозы через каждые 72 ч (всего 3 дозы), затем 1 р/нед. в течение 6 мес.

Для женщин, которые не могут принимать флуконазол, возможна повторная местная терапия имидазолом.

Супрессивная терапия обычно продолжается 6 мес., однако после ее прекращения возможен рецидив. В таком случае могут быть рекомендованы профилактические меры, исключение провоцирующих факторов.

Резистентность к флуконазолу и клиническая неэффективность встречаются редко. В этом случае необходимо определить чувствительность *Candida* к противогрибковым препаратам.

Как правило, сексуальные партнеры при отсутствии жалоб не нуждаются в лечении.



Поступила / Received 19.07.2019  
Отрецензирована / Review 05.09.2019  
Отрецензирована / Review 10.09.2019  
Принята в печать / Accepted 11.09.2019

## Список литературы / References

- 2018 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. Available at: <http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2018/IUSTIvaginalDischargeGuidelines2018.pdf>.
- Sherrard J., Wilson J., Donders G., Mendling W., Jensen J.S. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1258-1272. doi: 10.1177/09596462418785451.
- Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1-137. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26042815>.
- Brown G.D., Denning D.W., Gow N.A., Levitz S.M., Netea M.G., White T.C. Hidden killers: human fungal infections. *Sci Transl Med*. 2012;4(165):165rv13. doi: 10.1126/scitranslmed.3004404.
- Klimko N., Kozlova Y., Khostelidi S., Shadrivova O., Borzova Y., Burygina E., Vasilieva N., Denning D.W. The burden of serious fungal diseases in Russia. *Mycoses*. 2015;58(Suppl):58-62. doi: 10.1111/myc.12388.
- Cooke G., Watson C., Smith J., Pirotta M., van Driel M.L. Treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(5):CD009151. doi: 10.1002/14651858.CD009151.
- Карапетыан Т.Э., Анкирская А.С., Муравьева В.В. Эффективная терапия при кандидозном вагините. *Медицинский совет*. 2014;(7):58-61. doi: 10.21518/2079-701X-2014-7-58-61. Karapetyan T., Ankiorskaya A., Muravyova V. Effective therapy of Candida vaginitis. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(7):58-61. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2014-7-58-61.
- Donders G.G., Mertens I., Bellen G., Pelckmans S. Self-elimination of risk factors for recurrent vaginal candidosis. *Mycoses*. 2009;54(1):39-45. doi: 10.1111/j.1439-0507.2009.01754.x.
- Corzo-Leon D.E., Armstrong-James D., Denning D.W. Burden of serious fungal infections in Mexico. *Mycoses*. 2015;58(Suppl):34-44. doi: 10.1111/myc.12395.
- Giacomazzi J., Baethgen L., Carneiro L.C., Millington M.A., Denning D.W., Colombo A.L., Pasqualotto A.C.; Association With The LIFE Program. The burden of serious human fungal infections in Brazil. *Mycoses*. 2016;59(3):145-150. doi: 10.1111/myc.12427.
- De Bernardis F., Arancia S., Sandini S., Graziani S., Norelli S.. 2015. Studies of immune responses in Candida vaginitis. *Pathogens*. 2015;4(4):697-707. doi: 10.3390/pathogens4040697.
- Sobel J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):15-21. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.067.
- Goncalves B., Ferreira C., Alves C.T., Henriques M., Azeredo J., Silva S. Vulvovaginal candidiasis: epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(6):905-927. doi: 10.3109/1040841X.2015.1091805.

14. Sherry L., Kean R., McCloud E., O'Donnell L.E., Metcalfe R., Jones B.L., Ramage G. Biofilms formed by isolates from recurrent vulvovaginal candidiasis patients are heterogeneous and insensitive to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e01065-17. doi: 10.1128/AAC.01065-17.
15. Jung H.S., Ehlers M.M., Lombaard H., Redelinghuys M.J., Kock M.M. Etiology of bacterial vaginosis and polymicrobial biofilm formation. *Crit Rev Microbiol.* 2017;43(6):651-667. doi: 10.1080/1040841X.2017.1291579.
16. Hardy L., Cerca N., Jespers V., Vanechoutte M., Crucitti T. Bacterial biofilms in the vagina. *Research in Microbiology.* 2017;168(9-10):865-874. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.001.
17. Harriott M.M., Lilly E.A., Rodriguez T.E., Fidel P.L.Jr, Noverr M.C. Candida albicans forms biofilms on the vaginal mucosa. *Microbiology.* 2010;156(Pt 12):3635-3644. doi: 10.1099/mic.0.0393354-0.
18. Muzny C.A., Schwabke J.R. Biofilms: An Underappreciated mechanism of treatment failure and recurrence in vaginal infections. *Clin Infect Dis.* 2015;61(4):601-606. doi: 10.1093/cid/civ353.
19. Sobel J.D. Editorial commentary: vaginal biofilm: much ado about nothing, or a new therapeutic challenge? *Clinical Infectious Diseases.* 2015;61(4):607-608. doi: 10.1093/cid/civ358.
20. Sherry L., Rajendran R., Lappin D.F., Borghi E., Perdoni F., Falleni M., Tosi D., Smith K., Williams C., Jones B., Nile C.J., Ramage G. Biofilms formed by Candida albicans blood-stream isolates display phenotypic and transcriptional heterogeneity that are associated with resistance and pathogenicity. *BMC Microbiol.* 2014;14:182. doi: 10.1186/1471-2180-14-182.
21. Sherry L., Millhouse E., Lappin D.F., Murray C., Culshaw S., Nile C.J., Ramage G. Investigating the biological properties of carbohydrate derived fulvic acid (CHD-FA) as a potential novel therapy for the management of oral biofilm infections. *BMC Oral Health.* 2013;13:47. doi: 10.1186/1472-6831-13-47.
22. Sobel J.D. 53 - Vaginitis, Vulvitis, Cervicitis and Cutaneous Vulval Lesions. In book: *Infectious Diseases (Fourth Edition).* 2017;(1):483-491.e1. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702062858000538?via%3Dihub>.
23. Braverman P.K. 53 - Urethritis, Vulvovaginitis, and Cervicitis. In Book: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Fourth Edition).* 2012;Part II:353-363.e4. Available at: <https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/3-s2.0-B9781437727029000532/first-page-pdf>.
24. Kaplan Y.C., Koren G., Ito Sh., Bozzo P. Fluconazole use during breastfeeding Exposition au fluconazole durant la grossesse. *Can Fam Physician.* 2015;61(10):875-876. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4607332/>
25. Mikdachi H.F., Spann E. Candida glabrata Fungemia Following Robotic Total Laparoscopic Hysterectomy and Bilateral Salpingo-oophorectomy in a Patient with Recurrent Vulvovaginitis: A Case Report. *Cureus* 2019;11(3):e4349. doi:10.7759/cureus.4349.
26. Mäkanjuola O., Bongomin F., Fayemiwo S.A. An update on the roles of non-albicans Candida species in vulvovaginitis. *J Fungi (Basel).* 2018;4(4).pii: E121. doi: 10.3390/jof4040121.

#### Информация об авторах:

**Довлетханова Эльмира Робертовна**, к.м.н., старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, улица Академика Опарина, д. 4; e-mail: e\_dovletkhanova@oparina4.ru

**Абакарова Патимат Рапиевна**, к.м.н., научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: p\_abakarova@oparina4.ru

#### Information about the authors:

**Elmira R. Dovletkhanova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Polyclinic Department, Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of Russian Federation; 4, Akademika Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: e\_dovletkhanova@oparina4.ru

**Patimat R. Abakarova**, PhD, senior researcher, Scientific Polyclinic Department, 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; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: p\_abakarova@oparina4.ru

Новости

## ПЛАНИРУЮЩИМ БЕРЕМЕННОСТЬ ЖЕНЩИНАМ ПРЕДЛОЖАТ ПЛАНОВУЮ ВАКЦИНАЦИЮ

Роспотребнадзор рассматривает вопрос о плановой иммунизации женщин, планирующих беременность. Необходимые прививки могут быть введены в национальный календарь.

В настоящее время рассматриваются вопросы о введении в национальный календарь прививок людям старшего возраста и организации четкой плановой иммунизации женщин, планирующих беременность, что позволит защитить мать и будущего ребенка. Сейчас национальный календарь прививок России существенно не отличается от календарей большинства зарубежных стран. Но календарь постоянно совершенствуется, поэтому в ближайшей перспективе ожидается введение прививок против ветряной оспы, ротавирусной инфекции, а также расширение контингента детей, получающих прививки против гемофильной инфекции типа В.

## МИНЗДРАВ ПОДЕЛИЛСЯ ПЛАНАМИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ СТРАХОВАНИЮ

Минздрав планирует запустить в РФ пилотные проекты по лекарственному страхованию. Для этого был подготовлен проект единого регистра получателей льготных лекарств. Единый регистр объединит федеральных и региональных получателей льгот. Это станет возможным при интеграции регистра с единой государственной информсистемой в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) – за счет маркировки препаратов в ней можно будет отследить их назначение врачом, госзакупки и назначение пациентам. Подобный регистр необходим для перехода ОМС на систему лекарственного страхования (полного или частичного возмещения стоимости лекарств государством). Пилотные проекты системы лекарственного страхования планируется проводить уже со следующего года.



# Использование микродозированного контрацептива при гинекологической, экстрагенитальной патологии и при их сочетании

**Л.Ю. Карахалис**, ORCID: 0000-0003-1040-6736, e-mail: lomela@mail.ru

**Ю.С. Пономарева**, ORCID: 0000-0003-1040-6736, e-mail: oleg25101979@yandex.ru

**Н.С. Иванцев**, ORCID: 0000-0003-4381-5958, e-mail: nari\_80@mail.ru

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

## Резюме

Современные контрацептивы отличаются способностью оказывать дополнительное неконтрацептивное действие. Благодаря сочетанию микродозированного количества этинилэстрадиола и высокоселективного гестагена во влагалищном кольце его можно использовать у пациенток с сочетанной (и гинекологической, и соматической) патологией.

**Ключевые слова:** контрацепция, неконтрацептивные эффекты, влагалищное кольцо, синдром поликистозных яичников, эндометрий

**Для цитирования:** Карахалис Л.Ю., Пономарева Ю.С., Иванцев Н.С. Использование микродозированного контрацептива при гинекологической, экстрагенитальной патологии и при их сочетании. *Медицинский совет*. 2019;(13):50-54. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-50-54.

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

# The use of micro-dose contraceptive at gynecological, extragenital pathology and in case of their combination

**Lyudmila Yu. Karakhalis**, ORCID: 0000-0003-1040-6736, e-mail: lomela@mail.ru

**Yuliya S. Ponomareva**, ORCID: 0000-0003-1040-6736, e-mail: oleg25101979@yandex.ru

**Naira S. Ivantsiv**, ORCID: 0000-0003-4381-5958, e-mail: nari\_80@mail.ru

Kuban State Medical University; Krasnodar, 4, Mitrofana Sedina Str., Krasnodar, 350063, Russia

## Abstract

Besides the contraception the modern contraceptives have non-contraceptive effects. The ability to use the vaginal ring in patients with combined pathology as gynecological as somatic is important due to the micro-dosed of ethinyl estradiol and highly selective gestagen.

**Keywords:** contraception, non-contraceptive effects, vaginal ring, polycystic ovarian syndrome, endometrium

**For citation:** Karakhalis L.Yu., Ponomareva Y.S., Ivantsiv N.S. The use of micro-dose contraceptive at gynecological, extragenital pathology and in case of their combination. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):50-54. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-50-54.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Сегодня ожирение рассматривают как всемирную эпидемию. Имеется большая доказательная база, свидетельствующая, что ожирение активизирует сопутствующую соматическую патологию: сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, сокращает продолжительность жизни и снижает ее качество [1–6]. Сочетание ожирения с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) является достаточно распространенным явлением среди молодых пациенток.

СПЯ сегодня характеризуется не только нарушением репродуктивного здоровья, развитием метаболических нарушений и сахарного диабета, но и вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой системы, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и цело-

му ряду неблагоприятных проявлений [7–10]. Имеются исследования, которые указывают на связь между генитальным эндометриозом и СПЯ у 10% пациенток [11, 12]. Проведенный в 2016 г. М. Kori et al. метаанализ подчеркнул тенденцию к активации онкогенеза при СПЯ и генитальном эндометриозе, что ставит еще одну задачу, направленную на лечение СПЯ и предотвращение злокачественных процессов в репродуктивной системе [13]. Гормональные нарушения, характерные для СПЯ, ведут к нарушению микробиома влагалища, что проявляется бактериальным вагинозом (БВ) у пациенток репродуктивного возраста и клиникой генитоуринарного синдрома в перименопаузальном периоде [14, 15]. Кроме этого, важное место у пациенток с СПЯ занимает вопрос будущей беременности, т. к. материнский СПЯ коррелирует с более высоким риском госпитализации

потомства по поводу неврологических (9,4% vs 6,9%, относительный риск (ОР) 1,17, 95% ДИ 1,03–1,33) и метаболических нарушений (7,9% vs 5,3%, ОР 1,43, 95% ДИ 1,26–1,65) [16], возрастают риски аутизма у детей [17].

Все вышеизложенное указывает на связь целого ряда гинекологических заболеваний и экстрагенитальной патологии. Согласно клиническим рекомендациям [18] лечение СПЯ заключается в назначении комбинированных гормональных контрацептивов (КГК), при этом необходимо ввиду избыточного веса или ожирения избегать высоких доз эстрогенов, входящих в состав контрацептива, минимизировать их дозу в связи с возможным сочетанием СПЯ у 10% пациенток с генитальным эндометриозом [11, 19], но при этом профилактировать БВ путем введения в организм дополнительных доз эстрогенов для улучшения микробиоты влагалища. При выборе препарата для контрацепции у таких пациенток должен учитываться целый ряд моментов: желательнее, чтобы гестаген был высокоселективным, имел в своем составе микродозу эстрогенов. Кроме этого, его использование не должно быть связано с половым актом и ежедневным приемом, при этом можно было бы при необходимости отказаться от его использования и он предохранял бы от рецидивов БВ.

Предназначенный для имитации 28-дневного менструального цикла (МЦ) с кровотечениями отмены во время плацебо-периода режим приема КГК 21 активная / 7 плацебо-таблеток в течение 1 мес. не претерпел значимых изменений. Однако проведенные опросы показали, что женщины хотели бы использовать такой режим, который бы не требовал ежедневного приема таблеток, но при этом у них должен быть выбор – возможность прекратить использование контрацептива в любое удобное время. Таким КГК является влагалищное кольцо НоваРинг®. Согласно инструкции действие одного кольца рассчитано на один МЦ в режиме: в течение 3 нед. используется кольцо интравагинально, после недельного перерыва вводят новое кольцо. Первое введение кольца возможно в 1–5-й дни МЦ (при введении на 2–5-й день МЦ в первые 7 дней применения кольца рекомендуется использование барьерных методов контрацепции); если осуществляется переход с таблетированных КГК, кольцо вводится в последний день обычного интервала между циклами; при использовании прогестинов – в любой день; после удаления внутриматочных систем или имплантатов – в день удаления<sup>1</sup>. Одно кольцо содержит 2,7 мг этинилэстрадиола и 11,7 мг этоногестрела. В сутки высвобождается 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоногестрела. Необходимо помнить, что этоногестрел, как и этинилэстрадиол, хорошо всасываются слизистой влагалища, максимальная концентрация этоногестрела достигается примерно через 7 дней использования, этинилэстрадиола – через 3 дня. При этом биодоступность этоногестрела составляет около 100% (выше, чем при пероральном использовании), этинилэстрадиола – примерно 56% (сопоставима с таковой при пероральном использовании). Этоногестрел – производное 19-нортестостерона (гонаны), в органах-мишенях с высоким сродством связы-

вается с рецепторами прогестерона, подавляя овуляцию и повышая вязкость секрета шейки матки, имеет самый высокий индекс селективности<sup>2,3</sup>, обладает прогестагенным и антиэстрогенным действием, слабым андрогенным эффектом. Имеются данные о снижении риска возникновения рака эндометрия и яичников на фоне применения препаратов, содержащих данную комбинацию [20].

**Цель исследования:** показать приемлемость, безопасность и возможность использования при сочетанной патологии влагалищного кольца НоваРинг.

**Материал и методы:** обследовано 47 женщин репродуктивного возраста, которые не менее 2-х лет использовали с целью контрацепции влагалищную систему НоваРинг. Определяли в динамике биохимические показатели при помощи анализатора Cobas Integra, Cobas Emira (Roche, Швейцария) и коагулометрического анализатора KC 10A Amelung-Coagulometer (Германия). Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили на аппарате Voluson E6 (США) на 5–7-й дни МЦ или менструальноподобной реакции. Диагностику БВ проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для решения поставленных задач мы провели исследование, которое продемонстрировало состояние эндометрия у 47 женщин репродуктивного возраста на фоне не менее чем 2-летнего использования влагалищного кольца НоваРинг. Средний возраст обследованных составил  $36,7 \pm 3,8$  года. До начала использования кольца толщина эндометрия на 5–7-й день МЦ составляла  $7,4 \pm 0,2$  мм. Через 2 года –  $3,1 \pm 0,1$  мм (рис. 1, 2). При этом объем яичников уменьшился практически в два раза. Это продемонстрировано на примере использования влагалищного кольца в течение 3 лет и 2 мес: с 11.2015 г. по 03.2019 г. Перед началом использования толщина эндометрия была 7,8 мм, объем правого яичника –  $15,27 \text{ см}^3$  с фолликулами 7–9 мм № 10; левого –  $18,1 \text{ см}^3$  с фолликулами 8–11 мм № 10. Через 3 года и 3 мес. толщина эндометрия составила 3 мм, объем правого яичника был  $5,1 \text{ см}^3$  с фолликулами 2–5 мм № 7–8; левого –  $5,7 \text{ см}^3$  с фолликулами 2–5 мм № 8–9.

Нами также была оценена приемлемость использования влагалищного кольца в сравнении с пероральными таблетками у тех женщин, которые имели опыт использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в прошлом: таких женщин было 32 из 47 (68,1%). Вопросы и ответы отражены в таблице 1.

Против использования контрацептивов не высказалась ни одна из опрошенных. Все пациентки, которые ранее использовали КОК, предпочли влагалищное кольцо (100%), при этом 65,6% были не против использовать и КОК в будущем. А 34,4% опрошенных категорически высказались против перорального использования контрацептивных таблеток, отдав предпочтение влагалищному кольцу.

<sup>2</sup> Kloosterboer H.J., Vonk-Noordegraaf C.A., Turpijn E.W. Selectivity in progesterone and androgen receptor binding of progestogens used in oral contraceptives. *Contraception*. 1988;38(3):325–332. doi: 10.1016/0010-7824(88)90104-7.

<sup>3</sup> Никитин С.В. К вопросу о современных прогестагенах и комбинированных оральных контрацептивах. *Гинекология*. 2003;5(5):212–217.

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата НоваРинг®.

● **Таблица 1.** Приемлемость использования влагалищного кольца и КОК

● **Table 1.** Acceptability of a vaginal ring and COC

Да кольцо абс/%	Нет кольца абс/%	Да КОК абс/%	Нет КОК абс/%	Против абс/%
32/100	0	21/65,6	11/34,4	0

Использование у пациенток с СПЯ влагалищного кольца возможно при метаболических нарушениях и сахарном диабете, в работе отмечено его минимальное влияние на углеводный и липидный обмен, так, «изменения уровня гликированного гемоглобина носили достоверно незначительный характер» [21]. Использование пролонгированного режима применения кольца снижает вероятность возможного пропуска таблетки, уменьшает объем менструальной кровопотери, и женщины считают его наиболее приемлемым [21]. Нами также проведено изучение показателей углеводного и липидного профиля на фоне использования НоваРинг за 2-летний период (табл. 2).

Анализ полученных данных (липидов крови, показателей углеводного обмена и свертывающей системы) не выявил достоверных различий на фоне использования влагалищного кольца с целью контрацепции. Таким обра-

● **Рисунок 1.** Исходное состояние матки (М-эхо 7,8 мм)

● **Figure 1.** The baseline state of the uterus (M-echo 7,8 mm)



● **Рисунок 2.** Состояние матки через 3 года (М-эхо 3 мм)

● **Figure 2.** The state of the uterus after three years (M-echo 3 mm)



● **Таблица 2.** Уровень углеводного обмена и липидный профиль на фоне использования влагалищного кольца

● **Table 2.** Carbohydrate metabolism level and lipid profile associated with vaginal ring use

Показатель	До назначения НоваРинг n = 47	После 2 лет использования НоваРинг n = 47	p
Глюкоза, ммоль/л	4,9 ± 0,78	4,87 ± 0,99	>0,05
Гликозилированный гемоглобин, %	5,1 ± 0,2	5,2 ± 0,4	>0,05
Инсулин, мкЕд/мл	8,3 ± 1,52	9,2 ± 1,76	>0,05
Индекс Саго	0,45 ± 0,002	0,51 ± 0,003	>0,05
Индекс НОМО	1,87 ± 0,32	1,92 ± 0,22	>0,05
Холестерин, ммоль/л	4,82 ± 0,88	4,79 ± 0,93	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,44 ± 0,65	1,56 ± 0,73	>0,05
Х-ЛПНП, ммоль/л	3,73 ± 0,72	4,01 ± 0,33	>0,05
Х-ЛПВП, ммоль/л	1,57 ± 0,41	1,61 ± 0,23	>0,05
Фибриноген, г/л	3,7 ± 0,3	3,9 ± 1,2	>0,05
Антитромбин III, %	91,2 ± 3,7	88,8 ± 5,9	>0,05

зом, с учетом научных литературных данных [21], а также нашего клинического опыта, подтвержденного биохимическими анализами, влагалищное кольцо НоваРинг не приводит к нарушениям углеводного, липидного профиля, а также не оказывает отрицательного влияния на гемостаз.

Большое количество исследований в последние годы продемонстрировало важность микроорганизмов в нормальной физиологии. Влагалищная микробиота помогает защитить женский половой тракт от заболеваний. БВ проявляется в связи с факторами, нарушающими нормальную кислотность влагалища и соотношение нормальной влагалищной микробиоты. Он оказывает серьезное влияние на заболеваемость, включая воспалительные заболевания тазовых органов, неблагоприятные исходы беременности, повышенную восприимчивость к болезням, передаваемым половым путем, и бесплодие [22]. Известно, что низкий уровень эстрогенов вызывает структурные и химические изменения в урогенитальном тракте, при этом местное использование эстрогенов может частично обратить вспять эти изменения [23]. Использование влагалищной системы НоваРинг продемонстрировало, что в течение 2-летнего использования контрацептива не было рецидивов БВ у пациенток, которые имели до этого клинические его проявления и получали терапию до начала использования кольца (табл. 3, 4).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влагалищная гормональная система, используемая с контрацептивной целью, имеет многофакторное положительное влияние на организм женщины: несомненно, как и другие контрацептивы, она предотвращает возникновение злокачественных процессов в репродуктивной системе [20], поддерживает гормональный гомеостаз, может быть использована тогда, когда содержащиеся

● **Таблица 3.** Результаты ПЦР-диагностики до начала использования кольца

● **Table 3.** PCR results prior to using the ring

Параметр исследования	Результат	Референсный интервал
ДНК Bacteria (общее количество бактерий)	$3,17 \times 10^6$	Более $10^6$ (материал адекватный)
ДНК <i>Lactobacillus</i> sp.	$1,1 \times 10^3$	Более $10^6$
ДНК <i>Gardnerella vaginalis</i>	0	Не превышает концентрацию ДНК <i>Lactobacillus</i> sp.
ДНК <i>Atopobium vaginae</i>	0	Не превышает концентрацию ДНК <i>Lactobacillus</i> sp.

**Заключение:** соотношение концентрации ДНК микроорганизмов соответствует дисбиозу неуточненной этиологии

20 или 30 мкг этинилэстрадиола контрацептивы применимы ограниченно. Кроме этого, влагалищное кольцо способствует профилактике рецидивирования БВ, оказывая благоприятное влияние на микроценоз влагалища, что продемонстрировано в нашем исследовании и в исследованиях других авторов [24]. Но самое главное –

● **Таблица 4.** Результаты ПЦР-диагностики через 2 года использования влагалищного кольца

● **Table 4.** PCR results after using the vagina ring for two years

Параметр исследования	Результат	Референсный интервал
ДНК Bacteria (общее количество бактерий)	$4,86 \times 10^7$	Более $10^6$ (материал адекватный)
ДНК <i>Lactobacillus</i> sp.	$4,41 \times 10^7$	Не менее концентрации ДНК Bacteria
ДНК <i>Gardnerella vaginalis</i>	0	Не превышает концентрацию ДНК <i>Lactobacillus</i> sp.
ДНК <i>Atopobium vaginae</i>	0	Не превышает концентрацию ДНК <i>Lactobacillus</i> sp.

**Заключение:** на основании соотношений концентраций ДНК микроорганизмов бактериальный вагиноз не установлен

это высокая контрацептивная надежность влагалищного кольца, предохраняющего от нежелательной беременности.

Поступила / Received 24.07.2019  
Отрецензирована / Review 29.08.2019  
Принята в печать / Accepted 29.08.2019

#### Список литературы

1. Степанова Р.Н., Смолечкова Н.Н., Косова А.С. Ожирение – фактор, ассоциированный с высоким риском реализации преэклампсии, акушерских и перинатальных осложнений беременности (обзор литературы). *Ученые записки Орловского государственного университета*. 2013;3:316–22. Режим доступа: <http://oreluniver.ru/public/file/archive/201303.pdf>.
2. Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н., Шевлюкова Т.П. Роль системного воспаления в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением. 2017;(10):12–8. doi: 10.18565/aig.2017.10.12–18.
3. Marshall N.E., Guild C., Cheng Y.W., Caughey A.B., Halloran D.R. Maternal superobesity and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(5):417.e1–6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.02.037.
4. Ковалева Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функции. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(2):43–51. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21568180>.
5. Reynolds R.M., Allan K.M., Raja E.A., Bhattacharya S., McNeill G., Hannaford P.C., Sarwar N., Lee A.J., Bhattacharya S., Norman J.E. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ*. 2013;347:f4539. doi: 10.1136/bmj.f4539.
6. Maggard M.A., Yermilov I., Li Z., Maglione M., Newberry S., Suttorp M., Hilton L., Santry H.P., Morton J.M., Livingston E.H., Shekelle P.G. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review *JAMA*. 2008;300(19):2286–96. doi: 10.1001/jama.2008.641.
7. Гавраилова Д. Диабет 2-го типа и синдром поликистозных яичников (СПКЯ). *Вестник по педагогике и психологии Южной Сибири*. 2014;(3):60–73. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/diabet-2-go-tipa-i-sindrom-polikistoznyh-yaichnikov-spkya>.
8. Гафарова Е.А. Клинико-лабораторные проявления СПКЯ в зависимости от фенотипических особенностей и уровня витамина D в крови. *Практическая медицина*. 2016;(1):80–84. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-laboratornye-proyavleniya-spkya-v-zavimosti-ot-fenotipicheskikh-osobennostey-i-urovnya-vitamina-d-v-krovi>.
9. Каражанова Л.К., Жунослекова А.С. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). *Наука и здравоохранение*. 2016;(4):130–144. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/giperhomotsisteinemiya-kak-faktor-riska-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy>.
10. Pasquali R., Stener-Victorin E., Yildiz B.O., Duleba A.J., Hoeger K., Mason H., Homburg R., Hickey T., Franks S., Tapanainen J.S., Balen A., Abbott D.H., Diamanti-Kandarakis E., Legro R.S. PCOS Forum: research in polycystic ovary syndrome today and tomorrow. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(4):424–433. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03956.x.
11. Bhattacharya S., Johnson N., Tijani H.A., Hart R., Pandey S., Gibreel A.F. Female infertility. *BMJ Clin Evid*. 2010;2010:0819. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21406133>.
12. McGovern P.G., Legro R.S., Myers E.R., Barnhart H.X., Carson S.A., Diamond M.P., Carr B.R., Schlaff W.D., Coutifaris C., Steinkampf M.P., Nestler J.E., Gosman G. Utility of screening for other causes of infertility in women with «known» polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2006;87(2):442–444. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.06.050.
13. Kori M., Gov E., Argy K.Y. Molecular signatures of ovarian diseases: Insights from network medicine perspective. *Syst Biol Reprod Med*. 2016;62(4):266–82. doi: 10.1080/19396368.2016.1197982.
14. Panay N., Palacios S., Bruyniks N., Particco M., Nappi R.E.; EVES Study investigators. Symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 2019;124:55–61. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.03.013.
15. Allen R.H., Cwiak C.A., Kaunitz A.M. Contraception in women over 40 years of age. *CMAJ*. 2013;185(7):565–573. doi: 10.1503/cmaj.121280.
16. Doherty D.A., Newnham J.P., Bower C., Hart R. Implications of polycystic ovary syndrome for pregnancy and for the health of offspring. *Obstet Gynecol*. 2015;125(6):1397–1406. doi: 10.1097/AOG.0000000000000852.
17. Hergüner S., Harmanci H., Hergüner A., Toy H. Autistic traits in women with polycystic ovary syndrome. *Res Autism Spectr Disord*. 2012;6(3):1019–1022. doi: 10.1016/j.rasd.2012.01.003.
18. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Гаспарян С.А., Геворкян М.А., Григорян О.Р., Гринева Е.Н., Густарова Т.А., Дедов И.И., Демидова Т.Ю., Зайдиева Я.З., Карахалис Л.Ю., Лизиева Л.Е., Га, Спридонова Н.Е., Л.В., Тарасова М.А., Уварова Е.В., Филиппов О.С., Хамошина М.С., Чернуха Г.Е., Шереметьева Е.В., Ярмолинская М.В., Соболева Е.Л., Ярмолинская М.И. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (Современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). Москва: Министерство здравоохранения РФ, 2015. 22 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26714379>.
19. Безруков А.Г., Пономарев В.В., Пенжоян Г.А., Карахали Л.Ю., Стебло Е.И., Донченко Е.А. Причины бесплодия, ассоциированного с наружным генитальным эндометриозом и синдромом поликистозных яичников. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(2):29–34. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-29-34.
20. Medical eligibility criteria for contraceptive use - 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015. 14 s. Available at: [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/Ex-Summ-MEC5/en](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/Ex-Summ-MEC5/en).
21. Григорян О.Р., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Влияние на углеводный обмен и анализ приемлемости пролонгированных режимов вагинальной рилизинг-системы «НоваРинг» у женщин с сахарным диабетом 1-го типа в репродуктивном периоде. *Проблемы репродукции*. 2013;(2):29–36. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19088564>.
22. Ma B., Forney L.J., Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol*. 2012;66:371–89. doi: 10.1146/annurev-micro-092611-150157.
23. Lüthje P., Hirschberg A.L., Brauner A. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. *Maturitas*. 2014;77(1):32–36. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.10.018.
24. Доброхотова Ю.Э., Затицкая Н.Г. Гормональный статус и микробиоценоз влагалища. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2008;(3):7–9. Режим доступа: <https://www.gynecology.ru/jour/article/view/208/222>.

## References

- Stepanova R.N., Smolechkova N.N., Kosova A.S. Obesity à factors associate with high risk implementation preeclampsia, obstetric and perinatal complication of pregnancy (review). *Uchenye zapiski Orlovskogo Gosudarstvennogo universiteta = Scientific notes of Orel state university*. 2013;3:316-22. (In Russ.) Available at: <http://oreluniver.ru/public/file/archive/201303.pdf>.
- Chabanova N.B., Mataev S.I., Vasilkova T.N., Shevlyukova T.P. Role of systemic inflammation in the development of pregnancy complications in obese women. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2017;(10):12-8. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2017.10.12-18.
- Marshall N.E., Guild C., Cheng Y.W., Caughey A.B., Halloran D.R. Maternal superobesity and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(5):417.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.02.037.
- Kovaleva Iu.V. Role of obesity in the development of menstrual and reproductive dysfunctions. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014;14(2):43-51. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21568180>.
- Reynolds R.M., Allan K.M., Raja E.A., Bhattacharya S., McNeill G., Hannaford P.C., Sarwar N., Lee A.J., Bhattacharya S., Norman J.E. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ*. 2013;347:4539. doi: 10.1136/bmj.f4539.
- Maggard M.A., Yermilov I., Li Z., Maglione M., Newberry S., Suttrop M., Hilton L., Santry H.P., Morton J.M., Livingston E.H., Shekelle P.G. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *JAMA*. 2008;300(19):2286-96. doi: 10.1001/jama.2008.641.
- Gavrailova D. Diabetes mellitus type 2 and polycystic ovary syndrome. *Vestnik po pedagogike i psikhologii Yuzhnoy Sibiri = The bulletin on pedagogics and psychology of Southern Siberia*. 2014;(3):60-73. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/diabet-2-gotipa-i-sindrom-polikistoznyh-yachnikov-spkya>.
- Gafarova E.A. Clinical and laboratory manifestations of PCOS depending on phenotypic characteristics and vitamin D blood level. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2016;(1):80-84. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-laboratornye-proyavleniya-spkya-v-zavisimosti-ot-fenotipicheskikh-osobnostey-i-urovnya-vitamina-d-v-krovi>.
- Karazhanova L.K., Zhunuspekova A.S. Hyperhomocysteinemia as a risk factor of cardiovascular diseases (Literature review). *Nauka i zdorovookhraneniye = Science & Healthcare*. 2016;(4):130-144. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/giperhomocysteinemiya-kak-faktor-riska-serdechno-sosudistykh-zabolevaniy-obzor-literatury>.
- Pasquali R., Stener-Victorin E., Yildiz B.O., Duleba A.J., Hoeger K., Mason H., Homburg R., Hickey T., Franks S., Tapanainen J.S., Balen A., Abbott D.H., Diamanti-Kandarakis E., Legro R.S. PCOS Forum: research in polycystic ovary syndrome today and tomorrow. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(4):424-433. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03956.x.
- Bhattacharya S., Johnson N., Tijani H.A., Hart R., Pandey S., Gibreel A.F. Female infertility. *BMJ Clin Evid*. 2010;2010:0819. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21406133>.
- McGovern P.G., Legro R.S., Myers E.R., Barnhart H.X., Carson S.A., Diamond M.P., Carr B.R., Schlaff W.D., Coutifaris C., Steinkampf M.P., Nestler J.E., Gosman G. Utility of screening for other causes of infertility in women with «known» polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2006;87(2):442-444. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.06.050.
- Kori M., Gov E., Arga K.Y. Molecular signatures of ovarian diseases: Insights from network medicine perspective. *Syst Biol Reprod Med*. 2016;62(4):266-82. doi: 10.1080/19396368.2016.1197982.
- Panay N., Palacios S., Bruyniks N., Particco M., Nappi RES; EVES Study investigators. Symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 2019;124:55-61. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.03.013.
- Allen R.H., Cwiak C.A., Kaunitz A.M. Contraception in women over 40 years of age. *CMAJ*. 2013;185(7):565-573. doi: 10.1503/cmaj.121280.
- Doherty D.A., Newnham J.P., Bower C., Hart R. Implications of polycystic ovary syndrome for pregnancy and for the health of offspring. *Obstet Gynecol*. 2015;125(6):1397-1406. doi: 10.1097/AOG.0000000000000852.
- Hergüner S., Harmancı H., Hergüner A., Toy H. Autistic traits in women with polycystic ovary syndrome. *Res Autism Spectr Disord*. 2012;6(3):1019-1022. doi: 10.1016/j.rasd.2012.01.003.
- Adamyán L.V., Andreeva E.N., Gasparyan S.A., Gevorkyan M.A., Grigoryan O.R., Grineva E.N., Gostavrova T.A., Dedov I.I., Demidova T.Yu., Zaydieva Ya.Z., Karakhali L.Yu., Lizieva L.E., G.A., Sipridonova N.E., L.V., Tarasova M.A., Uvarova E.V., Filippov O.S., Khamoshina M.S., Chernukha G.E., Sheremet'eva E.V., Yarmolinskaya M.V., Soboleva E.L., Yarmolinskaya M.I. *Polycystic ovary syndrome in reproductive age (Modern approaches to diagnosis and treatment)*. Clinical guidelines (treatment protocol). Moscow: Ministry of Health of the RF, 2015. 22 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26714379>.
- Bezrukov A.G., Ponomarev V.V., Penzhoyan G.A., Karakhali L.Y., Stoble E.I., Donchenko E.A. The causes of infertility, associated with external genital endometriosis and polycystic ovary syndrome. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(2):29-34. (In Russ.) doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-29-34.
- Medical eligibility criteria for contraceptive use - 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015. 14 s. Available at: [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/Ex-Summ-MEC-5/en](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/Ex-Summ-MEC-5/en).
- Grigorian O.R., Andreeva E.N., Dedov I.I. The influence of vaginal releasing system nuvaring on carbohydrate metabolism in women of reproductive age with diabetes mellitus type 1. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2013;(2):29-36. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19088564>.
- Ma B., Forney L.J., Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol*. 2012;66:371-89. doi: 10.1146/annurev-micro-092611-150157.
- Lüthje P., Hirschberg A.L., Brauner A. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. *Maturitas*. 2014;77(1):32-36. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.10.018.
- Dobrokhotova Yu.E., Zatikyan N.G. Hormonal status and vaginal microbiocenosis. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnoy = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2008;(3):7-9. (In Russ.) Available at: <https://www.gynecology.su/jour/article/view/208/222>.

## Информация об авторах:

**Карахалис Людмила Юрьевна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; ORCID: 0000-0003-1040-6736; e-mail: lomela@mail.ru.

**Пономарева Юлия Сергеевна**, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; ORCID: 0000-0002-7183-3531; e-mail: oleg25101979@yandex.ru.

**Иванцов Наира Саркисовна**, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; ORCID: 0000-0003-4381-5958; e-mail: nari\_80@mail.ru.

## Information about the authors:

**Lyudmila Yu. Karakhali**, Dr. of Sci.(Med.), Professor, Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Mitrofan Sedina Str., Krasnodar, 350063, Russia ORCID: 0000-0003-1040-6736; e-mail: lomela@mail.ru.

**Yuliya S. Ponomareva**, a postgraduate student of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Mitrofan Sedina Str., Krasnodar, 350063, Russia ORCID: 0000-0002-7183-3531; e-mail: oleg25101979@yandex.ru.

**Naira S. Ivantsiv**, a postgraduate student of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Mitrofan Sedina Str., Krasnodar, 350063, Russia ORCID: 0000-0003-4381-5958; e-mail: nari\_80@mail.ru.

# Комбинированные оральные контрацептивы с укороченным безгормональным интервалом. Доказанные преимущества режима

Г.Б. Дикке✉, ORCID: 0000-0001-9524-8962, e-mail: galadikke@yandex.ru

Академия медицинского образования имени Федора Ивановича Иноземцева; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 22М

## Резюме

**Цель:** определить преимущества КОК в режиме 26/2 по сравнению с традиционным 21/7 в снижении частоты побочных эффектов.

**Основные положения.** Побочные эффекты – основная причина отказов женщин от приема КОК – возникают преимущественно в дни приема таблеток без гормонов вследствие падения уровня эстрадиола. Сокращение безгормонального интервала КОК (режим 26/2) уменьшает частоту головной и тазовой боли, других симптомов.

**Заключение.** КОК с режимом 26/2 могут быть перспективным вариантом для пользователей, которые испытывают побочные симптомы.

**Ключевые слова:** комбинированные оральные контрацептивы, безгормональный интервал, режим 26/2, эстрадиола валерат, диеногест

**Для цитирования:** Дикке Г.Б. Комбинированные оральные контрацептивы с укороченным безгормональным интервалом. Доказанные преимущества режима. *Медицинский совет*. 2019;(13):56-62. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-56-62.

**Конфликт интересов:** статья подготовлена при поддержке компании Bayer.

# Combined oral contraceptives with shortened hormone-free interval. Proven advantages of the therapy regime

Galina B. Dikke✉, ORCID: 0000-0001-9524-8962, e-mail: galadikke@yandex.ru

Academy of Medical Education named after Fyodor Ivanovich Inozemtsev; 22, liter M, Moskovsky Prospekt Saint-Petersburg, 190013, Russia

## Abstract

**Objective:** To determine the benefits of COC in the 26/2 mode compared with the traditional 21/7 in reducing the frequency of side effects.

**Main provisions.** Side effects – the main cause of women's refusals to take COCs – occur predominantly on days of taking pills without hormones due to a drop in estradiol levels. Reduction of the hormone-free COC interval (mode 26/2) reduces the frequency of headache and pelvic pain and other symptoms.

**Conclusion.** COC, with regimen 26/2, may be a promising option for users who experience adverse symptoms.

**Keywords:** combined oral contraceptives, hormone-free interval, 26/2 mode, estradiol valerate, dienogest

**For citing:** Dikke G.B. Combined oral contraceptives with shortened hormone-free interval. Proven advantages of the therapy regime. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):56-62. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-56-62.

**Conflict of interest:** the article was prepared with support from Bayer.

## ВВЕДЕНИЕ

Многие женщины во всем мире прекращают использование выбранного метода контрацепции по тем или иным причинам, однако этот показатель наиболее высок в популяции российских женщин и достигает 68% в течение 1 года, что в два раза превышает аналогичный показатель в США и Великобритании [1].

По данным нашего исследования, приверженность молодых женщин к КОК составляет не более 6–7 мес. [2]. И хотя при социологическом опросе 1007 женщин из разных регионов России 30% из них сообщили, что

в настоящее время принимают КОК, количество женщин, регулярно их использующих на протяжении 13 циклов в год, рассчитанных исходя из общего количества упаковок таблеток, проданных за 12 мес., оказалось всего 4%.

Среди причин, по которым женщины прекращают использование гормональных контрацептивов, на первом месте стоят побочные эффекты – 42 и 23% по данным зарубежных и российских исследователей соответственно<sup>1</sup> [1, 3].

<sup>1</sup> Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. 2-е изд. М., 2011. 448 с.

Колебания уровня гормонов, возникающие во время естественного овуляторного менструального цикла, связаны со значительным количеством физиологических и патологических симптомов [4]. Подобные симптомы также могут возникать при приеме КОК и интерпретируются как побочные эффекты, характерные для многих схем контрацепции [5]. Они включают тошноту, рвоту, болезненность молочных желез, вздутие живота, отек, головные боли, мигрень, дисменорею, тазовую боль и изменения настроения [4–7].

В 1997 г. Sulak P.J. с соавт. опубликовали работу, в которой на небольшом количестве женщин ( $n = 50$ ) привели свидетельства существования взаимосвязи между использованием КОК, 7-дневного безгормонального интервала (БГИ) и появлением побочных эффектов, и продемонстрировали, что во время БГИ частота таких симптомов увеличивается по сравнению с 3 неделями приема активных (содержащих гормоны) таблеток [8].

Через три года в проспективном обсервационном исследовании с участием 262 женщин, принимающих КОК, те же авторы показали, что 70% из них испытывают боль в области таза во время БГИ по сравнению с 21% в течение 21 дня приема гормонсодержащих/активных таблеток ( $p < 0,001$ ), головную боль – 70 и 53% ( $p < 0,001$ ), боль в молочных железах – 38 и 16% ( $p < 0,001$ ), вздутие живота или отечность – 58 против 19% ( $p < 0,001$ ) соответственно, 69% женщин вынуждены были принимать обезболивающие средства по сравнению с 43% соответственно [9]. В последующие годы другими авторами также было отмечено, что почти все побочные эффекты, встречающиеся при применении КОК, в большей степени выражены именно в течение 7-дневного перерыва в приеме таблеток [9–12]. Авторы назвали это явление симптомами отмены (*рис. 1*).

Объясняя механизм возникновения этих симптомов, в 2002 г. Sulak P.J. с соавт. [9] сообщают, что уровень эстрадиола (Э2) в сыворотке крови начинает расти в конце 7-дневного БГИ и достигает пика в первой половине цикла, затем наблюдается снижение в течение последней недели приема активных таблеток. Снижение уровня эстрогенов во второй половине гормонального цикла может вызвать появление побочных эффектов в течение последней недели приема активных таблеток, которые продолжают усиливаться во время БГИ. Действительно, было установлено, что мигрени у женщин, использующих традиционные КОК (в режиме 21/7), чаще встречаются во время БГИ – эффект, который был приписан выводу эстрогенов из организма [12]. По сравнению со всеми другими фазами менструального цикла частота головной боли (мигрени без ауры) наиболее высока в течение 5-дневного периода, который начинается за 2 дня до начала менструации и продолжается в течение первых 3 дней менструации [13]. Пациенты, страдающие менструальной мигренью, особенно чувствительны к применению КОК, а сокращение периода без таблеток связано с уменьшением ее частоты [14].

Эстрогены могут модулировать возбудимость нейронов посредством регуляции серотонина, норэпинефрина, дофамина и эндорфина и взаимодействуют с эндотелием сосудов головного мозга. Падение уровня эстрогена в

7-дневный БГИ при приеме КОК приводит к уменьшению концентрации серотонина – важного нейромедиатора, который способен повышать порог болевой чувствительности и тем самым защищать человека от болевых ощущений и негативных эмоций. Это может объяснять возникновение головной и тазовой боли в БГИ [15–17].

Также эстроген оказывает вазодилатирующее действие на сосуды. Этот механизм опосредован его действием как на сосудистую гладкую мышцу, так и на эндотелиальные клетки, где были идентифицированы рецепторы эстрогена путем стимуляции синтеза простаглицина и оксида азота, а также путем снижения выработки сосудосуживающих агентов, таких как метаболиты циклооксигеназы, активных форм кислорода, ангиотензина II и эндотелина-1 [18]. Следовательно, падение концентрации эстрогена в крови в 7-дневный БГИ при приеме КОК может приводить к спазму сосудов и, соответственно, к ишемии и болевому синдрому.

С другой стороны, менструация рассматривается как воспалительный процесс, который сопровождается выделением медиаторов воспаления (простагландины, циклооксигеназа, тучные клетки) и развитием болевых ощущений. Это подтверждается исследованиями, которые показали, что у людей с мигренью вероятность возникновения головной боли во время менструации почти в три раза выше, чем у пациентов с головной болью, связанной с напряжением (ОШ = 2,79; 95% ДИ: 1,33–5,85,  $p = 0,006$ ), и наблюдается улучшение течения мигрени во время менопаузы (15,8 против 2,4% соответственно,  $p = 0,05$ ) [19]. Известна также эффективность ингибиторов циклооксигеназы (например, напроксена) в профилактике менструальной мигрени [20]. Механизм возникновения тазовой боли на фоне БГИ при приеме КОК с режимом 21/7 и во время предменструальной фазы естественного цикла аналогичен (*рис. 2*) [21].

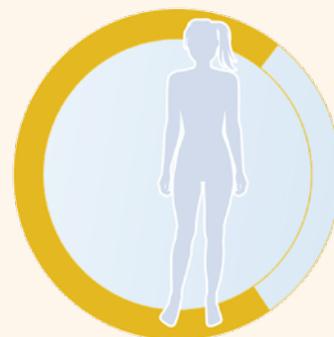
● **Рисунок 1.** Симптомы, возникающие во время безгормонального интервала, на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов

● **Figure 1.** Symptoms that develop during hormone-free interval while using combined oral contraceptives

При приеме КОК во время безгормонального интервала многих женщин беспокоят симптомы, возникающие во время менструации<sup>1,2</sup>

Симптомы БГИ включают:

- Головную боль
- Тазовую боль
- Вздутие, метеоризм, колики
- Болезненность молочных желез
- Тошноту, рвоту
- Отеки
- Изменение настроения



КОК – комбинированные оральные контрацептивы; БГИ – безгормональный интервал

<sup>1</sup> Sulak P.J., Cressman B.E., Waldrop E. et al. Extending the duration of active oral contraceptive pills to manage hormone withdrawal symptoms. *Obstet Gynecol.* 1997;89:179–183.

<sup>2</sup> Sulak P.J., Scow R.D., Preece C., Riggs M.W., Kuehl T.J. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol.* 2000;95:261–266.

Диагностические критерии эстроген-абстинентной головной боли (коды: G44.8 – по МКБ-10, 8.4.3 – по Международному классификатору головной боли) определяют это состояние как головную боль или мигрень, которая развивается в течение 5 дней после прекращения ежедневного использования экзогенного эстрогена на протяжении не менее 3 недель и которая разрешается в течение 3 дней [22].

Варианты устранения побочных эффектов, связанных с БГИ, заключаются в модифицировании схемы приема КОК: пролонгированный режим (снижение количества запланированных кровотечений в год путем непрерывного приема в течение 3–4 мес. или «укороченный БГИ» – режим 24/4 или 26/2) позволяет уменьшить побочные эффекты и повысить приверженность и удовлетворенность женщин методом контрацепции [21]. Результаты удовлетворенности пользователей в отношении использования модифицированных схем были положительными, и женщины сообщали об улучшении их состояния и качества жизни [9, 23–25].

Однако режим дозирования КОК 24/4 по сравнению с режимом 21/7 не показал статистически значимой разницы в облегчении симптомов безгормонального интервала. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании (n = 594 с наличием ≥ 2 симптомов БГИ: группа «этинилэстрадиол (ЭЭ)/дроспиренон (ДРСП)» 24/4, n = 290, и группа «ЭЭ/дезогестрел (ДЗГ)» 21/7, n = 304, прием в течение 3 мес.), проведенном в 34 странах (Азия, Европа, Латинская Америка), было показано, что изменение интенсивности симптомов БГИ (головная боль, тазовая боль и вздутие живота), определяемых с 22-го по 28-й день цикла от исходного, к 4-му циклу по 7-балльной шкале Лайкерта составило -30,3 и -27,7 балла соответственно (p = 0,21) [26].

Фармакокинетическое исследование КОК, содержащего эстрадиола валерат и диеногест в режиме 26/2 (Э2В/ДНГ, препарат Клайра®), продемонстрировало стабильные уровни Э2 в сыворотке в течение 28 дней цикла<sup>2</sup>. Было показано, что этот препарат превосходит трехфазный ЭЭ/норгестимат (НГМ) (p = 0,05) и монофазный ЭЭ 30/левоноргестрел (ЛНГ) 150 (p = 0,001) в снижении тяжести головной или тазовой боли у женщин, жалующихся на эти симптомы во время 7-дневного БГИ<sup>3,4</sup> [27, 28].

В крупном исследовании HARMONY I (n = 396) [27] каждая женщина регистрировала интенсивность головной и тазовой боли в течение 22–28 дней цикла исходно, на 3-м и 6-м циклах, используя 100-миллиметровую шкалу ВАШ (от отсутствия боли = 0 мм до невыносимой боли = 100 мм). Было показано, что к шестому циклу прием Э2В/ДНГ уменьшает симптомы головной и тазовой боли в значительно большей степени, чем ЭЭ/НГМ (среднее снижение по ВАШ произошло на 43,6 против 35,5 мм соответственно; p = 0,002).

Авторы объясняют эти результаты тем, что уровни Э2 остаются стабильными на протяжении всего 28-дневного цикла, в том числе в интервале без гормонов, и сопоставимы с теми, которые наблюдаются во время первой недели фолликулярной фазы спонтанного менструального цикла (рис. 3).

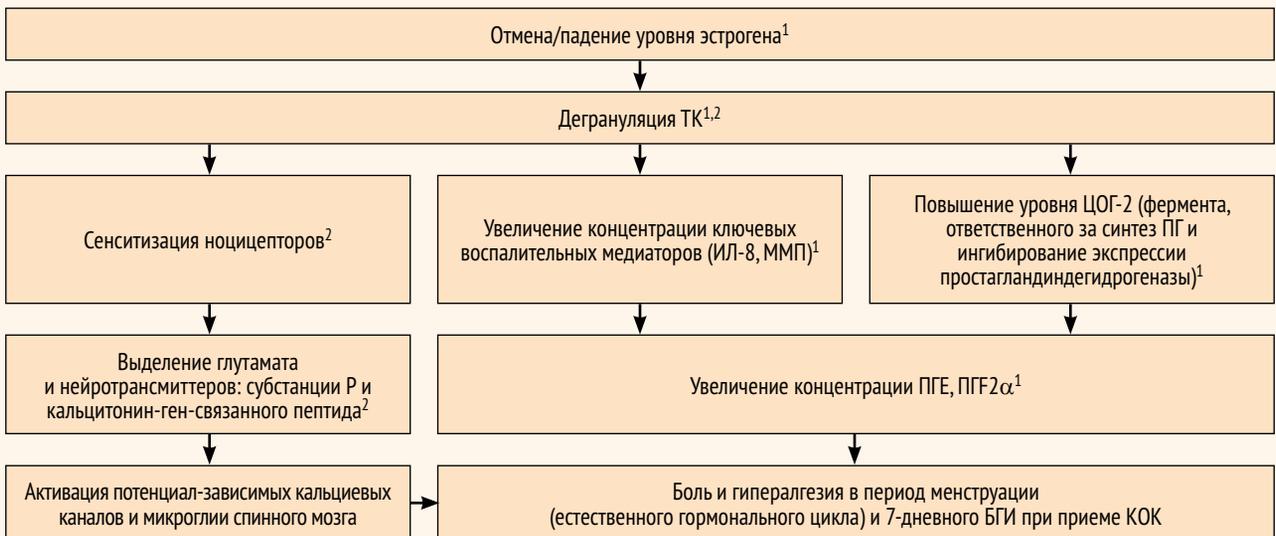
<sup>2</sup> Mabey Jr. R.G., Parke S., Mellinger U., Serrani M., Jensen J.T. Hormone withdrawal-associated symptoms: comparison of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/norgestimate. Abstract plus poster presentation at the 60th Annual Clinical Meeting of the American College of Obstetricians and Gynecologists. 2012 May(5–9); San Diego, CA.

<sup>3</sup> Там же.

<sup>4</sup> Macias G., Merki-Feld G.S., Parke S. et al. Hormone withdrawal-associated symptoms in women taking combined oral contraceptives: comparison of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. Abstract plus poster presentation at the 15th World Congress on Gynecological Endocrinology. 2012 March(7–10); Firenze, Italy.

- **Рисунок 2.** Механизм возникновения тазовой боли на фоне безгормонального интервала при приеме комбинированных оральных контрацептивов
- **Figure 2.** Mechanism underlying the onset of pelvic pain during hormone-free interval while using combined oral contraceptives

**Механизм возникновения тазовой боли на фоне БГИ при приеме КОК и во время предменструальной фазы естественного цикла аналогичен**



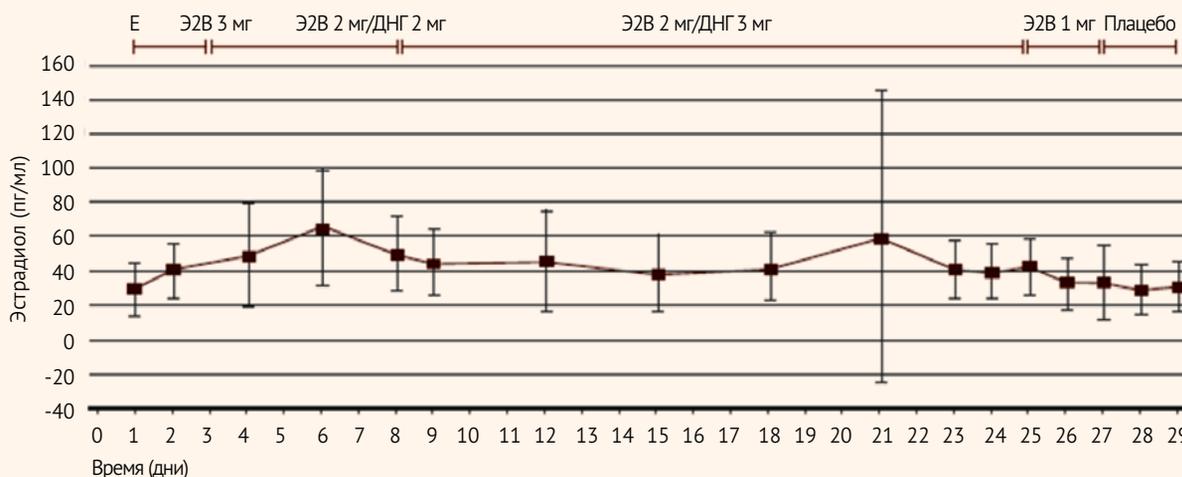
КОК – комбинированные оральные контрацептивы; ТК – тучные клетки; БГИ – безгормональный интервал; ИЛ – интерлейкин; ММП – матриксная металлопротеиназа; ЦОГ – циклооксигеназа; ПГЕ – простагландин E2.

<sup>1</sup> Graziottin A. The shorter, the better: A review of the evidence for a shorter contraceptive hormone-free interval. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2016;21(2):93-105. doi: 10.3109/13625187.2015.1077380. <sup>2</sup> Graziottin A. Mast cells in chronic inflammation, pelvic pain and depression in women. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Jul 8;30(7):472-477. Epub 2014.

- **Рисунок 3.** Уровень эстрадиола на протяжении 28-дневного цикла при приеме комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест
- **Figure 3.** Estradiol levels over a 28-day cycle while using a combined oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest

### Стабильный уровень эстрадиола поддерживается в течение всего 28-дневного цикла приема Э2В/ДНГ, включая безгормональный интервал<sup>1,2</sup>

Средние минимальные концентрации эстрадиола во время однократного цикла назначения препарата Клайра® (Э2В = эстрадиола валерат, ДНГ = диеногест)



<sup>1</sup> Zeun S. et al. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2009;14(3):221–32. <sup>2</sup> Fruzzetti F., Trémo-lières F., Bitzer J. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. Gynecol Endocrinol. 2012;28(5):400–408

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое с активным контролем в параллельных группах исследование HARMONY II (n = 441) [28], проведенное в 6 европейских странах, оценило результаты применения КОК с составом Э2В/ДНГ (26/2) и ЭЭ 30/ЛНГ 150 (21/7). Изменение, определяемое как среднее значение трех наибольших показателей по шкале ВАШ, к 6-му циклу для головной боли составило  $-44,2 \pm 28,6$  против  $-32,8 \pm 26,2$  ( $p = 0,01$ ) соответственно, для тазовой боли:  $-51,7 \pm 30,0$  против  $-36,3 \pm 24,7$  балла ( $p = 0,001$ ) соответственно. К 6-му циклу на фоне приема препаратов происходило снижение среднего числа дней, во время которых женщины испытывали симптомы БГИ: в среднем  $-2,3 \pm 2,2$  против  $-1,5 \pm 2,1$  дней соответственно, и было существенно ниже количество принятых таблеток ибупрофена 200 мг:  $-3,5 \pm 6,3$  против  $-1,8 \pm 6,0$  ( $p < 0,05$ ) [28].

Кокрановский анализ подтвердил, что пролонгированные и/или непрерывные схемы были связаны со сниженной частотой и выраженностью симптомов отмены гормонов по сравнению со стандартными циклическими схемами [29].

Некоторые исследователи считают, что 7-дневный БГИ должен стать «историей» еще и по причине возможной потери эндокринной супрессии и спорадических овуляций из-за значительных меж- и внутрииндивидуальных различий в абсорбции и метаболизме КОК, и особенно среди женщин, допускающих ошибки в соблюдении режима приема [30, 31].

Возможным объяснением неполного подавления фолликулов, наблюдаемого в современных КОК, является выведение стероидных гормонов во время 7-дневного БГИ. Гормональные события, которые происходят во

время длительного БГИ, подобны тем, которые наблюдаются в начале фолликулярной фазы спонтанных менструальных циклов, когда и происходит отбор доминантного фолликула. Эти физиологически отобранные доминантные фолликулы выделяют эстрадиол, который стимулирует их созревание и тормозит рост подчиненных фолликулов. Доминирующие фолликулы (обычно  $\geq 10$  мм) имеют наибольший потенциал для дальнейшего развития и овуляции. Данные свидетельствуют о том, что 86% доминантных фолликулов появляются именно во время 7-дневного БГИ. У женщин, которые начинают использовать КОК после 7 дней перерыва, уже имеет место доминантный фолликул, который может продолжать развиваться и, возможно, овулировать. Поэтому пропущенные таблетки в конце упаковки или поздно начатая следующая упаковка для КОК с режимом 21/7 увеличивают риск овуляции и нежелательной беременности [32].

На сегодняшний день нет никаких научных доказательств в поддержку 7-дневного БГИ, и его, как считают исследователи, следует заменить на пролонгированный режим с укороченным БГИ. У женщин, предпочитающих ежемесячное кровотечение, 2-дневный БГИ обеспечивает больший запас прочности в предотвращении овуляции, когда таблетки пропускаются по причине ошибок пользователей [21]. Эти научные данные уже получили подтверждение в крупном наблюдательном исследовании реальной клинической практики INAS SCORE. В нем приняли участие 50 203 женщины (105 761 женщин-лет), из которых 10 191 (20,3%) получала Э2В/ДНГ (препарат Клайра®), а остальные 40 012 (79,7%) – любые другие КОК, из которых отдельно

для анализа была выделена подгруппа из 5 796 (11,5%) женщин, принимавших КОК, содержащих ЛНГ. Относительный риск контрацептивных неудач был достоверно ниже для ЭВ/ДНГ по сравнению как с другими КОК, так и КОК с ЛНГ: 0,5 (95% ДИ 0,3–0,7) и 0,3 (95% ДИ 0,2–0,5) соответственно. Авторы исследования поясняют, что укороченный БГИ (2 дня, режим 26/2), стабильный уровень эстрогена в течение всего цикла связаны с более выраженным и последовательным подавлением активности яичников, что и приводит к лучшей контрацептивной эффективности и меньшему числу нежелательных беременностей [33].

В целом эстрадиола валерат с диеногестом в динамическом режиме дозирования имеет высокую контрацептивную эффективность, его отлично переносят женщины различного возраста, что подтверждают результаты наблюдательного исследования CONTENT (n = 3 152). Участницы, принимавшие КОК с этинилэстрадиолом по собственному желанию, были переведены на эстрадиола валерат с диеногестом (препарат Клайра®) или на чисто прогестиновые оральные контрацептивы; удовлетворен-

ность новым препаратом оценивали через 3–5 мес. Примечательно, что 80,2% молодых пациенток (возраст 18–25 лет) описали свои ощущения как «удовлетворена» и «очень удовлетворена»; 78,4% испытуемых 26–50 лет оценили препарат также высоко [34].

## ВЫВОДЫ

Таким образом, сокращение безгормонального интервала в КОК уменьшает возникновение связанных с менструальноподобным кровотечением болевых и других симптомов. Самый короткий интервал с доказательством пользы для репродуктивного здоровья обеспечивается режимом 26/2. КОК, содержащий ЭВ/ДНГ с указанным режимом, может быть перспективным вариантом для пользователей КОК, которые испытывают такие симптомы.



Поступила / Received 10.06.2019  
Отрецензирована / Review 26.06.2019  
Принята в печать / Accepted 30.06.2019

## Список литературы

- Hooper DJ. Attitudes, awareness, compliance and preferences among hormonal contraception users: a global, cross-sectional, self-administered, online survey. *Clin Drug Investig.* 2010;30(11):749–63. doi: 10.2165/11538900-000000000-00000.
- Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Современные особенности национальной контрацепции: информированность, применение и эффективность. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014;1(5):63–71. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2014/tom-13-nomer-5/25159>.
- Жук С.И., Захурдаева Л.Д. Особенности современного консультирования по вопросам контрацепции. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2011;(4). Электронный ресурс. Режим доступа: <http://fetalmedic.com/kontracepciya/osobennosti-sovremenno-go-konsultirovaniya-po-voprosam-kontracepcii.html>.
- Premenstrual syndrome: Overview. In: *Informed Health Online.* Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279265/>
- Cooper D.B., Adigun R. Oral Contraceptive Pills. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;* 2018 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430882/>
- Nappi R.E., Nappi G. Neuroendocrine aspects of migraine in women. *Gynecol Endocrinol.* 2012 Mar;28(Suppl 1):37–41. doi: 10.3109/09513590.2012.651931.
- Allais G., Gabellari I.C., Airola G., Borgogno P., Schiapparelli P., Benedetto C. Headache induced by the use of combined oral contraceptives. *Neurool Sci.* 2009; 30(Suppl 1):15–17. doi: 10.1007/s10072-009-0051-9.
- Sulak P.J., Cressman B.E., Waldrop E., Holleman S., Kuehl T.J. Extending the duration of active oral contraceptive pills to manage hormone withdrawal symptoms. *Obstet Gynecol.* 1997;89(2): 179–183. doi: 10.1016/S0029-7844(96)00488-7.
- Sulak P.J., Scow R.D., Preece C., Riggs M.W., Kuehl T.J. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000;95(2):261–266. doi: 10.1016/S0029-7844(99)00524-4.
- LaGuardia K.D., Fisher A.C., Bainbridge J.D., LoCoco J.M., Friedman A.J. Suppression of estrogen-withdrawal headache with extended transdermal contraception. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1875–1877. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.12.048.
- Loder E.W., Buse D.C., Golub J.R. Headache and combination estrogen-progestin oral contraceptives: integrating evidence, guidelines, and clinical practice. *Headache.* 2005;45(3):224–231. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05049.x.
- Chai N.C., Peterlin B.L., Calhoun A.H. Migraine and estrogen. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(3):315–24. doi: 10.1097/WCO.0000000000000091.
- Sacco S., Ricci S., Degan D., Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain.* 2012;13(3): 177–89. doi: 10.1007/s10194-012-0424-y.
- De Leo V., Scolaro V., Musacchio M.C., Di Sabatino A., Morgante G., Cianci A. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. *Fertil Steril.* 2011;96(4):917–920. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1089.
- Bardin L. The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain. *Behav Pharmacol.* 2011;22(5-6):390–404. doi: 10.1097/FBP.0b013e328349aae4.
- Allais G., Chiarle F., Sinigaglia S., Airola G., Schiapparelli P., Benedetto C. Estrogen, migraine, and vascular risk. *Neurool Sci.* 2018;39(Suppl 1):11–20. doi: 10.1007/s10072-018-3333-2.
- Carhart-Harris R.L., Nutt D.J. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *J Psychopharmacol.* 2017;31(9):1091–120. doi: 10.1177/0269881117725915.
- Modena M.G. Estrogens and the Heart: Do they Help or Hurt? How Estrogen impacts the Cardiovascular System. *SOJ Gynecol Obstet Womens Health.* 2016;2(1):8. doi: 10.15226/2381-2915/2/1/00108.
- Karli N., Baykan B., Ertas M., Zarifoğlu M., Siva A., Saip S., Ozkaya G. Turkish Headache Prevalence Study Group, Onal A.E. Turkish headache prevalence study group. impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: a cross-sectional population-based survey in 2,600 women. *J Headache Pain.* 2012;13(7):557–565. doi: 10.1007/s10194-012-0475-0.
- Shaik M.M., Gan S.H. Vitamin supplementation as possible prophylactic treatment against migraine with aura and menstrual migraine. *Biomed Res Int.* 2015;469529. doi: 10.1155/2015/469529.
- Graziottin A. The shorter, the better: A review of the evidence for a shorter contraceptive hormone-free interval. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2016;21(2):93–105. doi: 10.3109/13625187.2015.1077380.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 3d edition. *Cephalgia.* 2018;38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202.
- Bitzer J. Hormone withdrawal-associated symptoms: overlooked and under-explored. *Gynecological Endocrinology.* 2013;29(6):530–5. doi: 10.3109/09513590.2012.760194.
- Hauck B.A., Brown V. A primer on the hormone-free interval for combined oral contraceptives. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(10):1941–8. doi: 10.1185/03007995.2015.1082989.
- Grandi G., Napolitano A., Xholli A., Tirelli A., Di Carlo C., Cagnacci A. Effect of oral contraceptives containing estradiol and norgestrel acetate or ethinyl-estradiol and chlormadinone acetate on primary dysmenorrhea. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(10):774–778. doi: 10.3109/09513590.2015.1063118.
- Bitzer J., Banal-Silao M.J., Ahrendt H.J., Restrepo J., Hardtke M., Wissinger-Graefenhahn U., Trummer D. Hormone withdrawal-associated symptoms with ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg (24/4 regimen) versus ethinylestradiol 20 µg/desogestrel 150 µg (21/7 regimen). *Int J Womens Health.* 2015;7:501–509. doi: 10.2147/IJWH.S77942.
- Jensen J.T., Parke S., Mellinger U., Serrani M., Mabey R.J. Hormone withdrawal-associated symptoms: Comparison of oestradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/norgestimate. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2013;18(4): 274–83. doi: 10.3109/13625187.2013.785516.
- Macias G., Merki-Feld S., Parke S., Mellinger U., Serrani M. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: Results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(6):591–6. doi: 10.3109/01443615.2013.800851.
- Edelman A., Micks E., Gallo M.F., Jensen J.T., Grimes D.A. Continuous or extended cycle vs cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7): CD004695. doi: 10.1002/14651858.CD004695.pub3.
- MacGregor E.A., Guillebaud J. The 7-day contraceptive hormone-free interval should be consigned to history. *BMJ Sex Reprod Health.* 2018;pii:bmjsh-2017-200036. doi: 10.1136/bmjsh-2017-200036.

31. Read C.M. New regimens with combined oral contraceptive pills – moving away from traditional 21/7 cycles. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010;15(Suppl 2):32–41. doi: 10.3109/13625187.2010.529969.
32. London A., Jensen J.T. Rationale for eliminating the hormone-free interval in modern oral contraceptives. *J Obstet Gynaecology*. 2016;134(1):8–12. doi: 10.1016/j.jigo.2015.10.028.
33. Barnett C., Hagemann C., Dinger J., Do Minh T., 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 Health Care*. 2017;22(1):17–23. doi: 10.1080/13625187.2016.1241991.
34. Briggs P., Serrani M., Vogtlander K., Parke S. Continuation rates, bleeding profile acceptability, and satisfaction of women using an oral contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest versus a progestogen-only pill after switching from an ethinylestradiol-containing pill in a real-life setting: results of the CONTENT study. *Int. J. Womens Health*. 2016;(8):477–487. doi: 10.2147/IJWH.S107586.

## References

1. Hooper DJ. Attitudes, awareness, compliance and preferences among hormonal contraception users: a global, cross-sectional, self-administered, online survey. *Clin Drug Invest*. 2010;30(11):749–63. doi: 10.2165/11538900-000000000-00000.
2. Dikke G.B., Erofeeva L.V. Modern features of national contraception: awareness, use and effectiveness. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2014;1(5):63–71. (in Russ.). Available at: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2014/tom-13-nomer-5/25159>.
3. Zhuk S.I., Zakhurdaeva L.D. Features of modern counseling on contraception. *Meditsinskie aspekty zdorov'ya zhenshchiny = Medical aspects of women's health*. 2011;(4). Electronic resource. (In Russ.). Available at: <http://fetalmedic.com/kontracepciya/osobennosti-sovremennogo-konsultirovaniya-po-voprosam-kontracepcii.html>.
4. Premenstrual syndrome: Overview. In: *Informed Health Online*. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279265/>.
5. Cooper D.B., Adigun R. Oral Contraceptive Pills. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2018 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430882/>.
6. Nappi R.E., Nappi G. Neuroendocrine aspects of migraine in women. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Mar;28(Suppl 1):37–41. doi: 10.3109/09513590.2012.651931.
7. Allais G., Gabellari I.C., Airola G., Borgogno P., Schiapparelli P., Benedetto C. Headache induced by the use of combined oral contraceptives. *Neurol Sci*. 2009;30(Suppl 1):15–17. doi: 10.1007/s10072-009-0051-9.
8. Sulak PJ., Cressman B.E., Waldrop E., Holleman S., Kuehl TJ. Extending the duration of active oral contraceptive pills to manage hormone withdrawal symptoms. *Obstet Gynecol*. 1997;89(2):179–183. doi: 10.1016/S0029-7844(96)00488-7.
9. Sulak PJ., Scow R.D., Preece C., Riggs M.W., Kuehl TJ. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000;95(2):261–266. doi: 10.1016/S0029-7844(99)00524-4.
10. LaGuardia K.D., Fisher A.C., Bainbridge J.D., LoCoco J.M., Friedman A.J. Suppression of estrogen-withdrawal headache with extended transdermal contraception. *Fertil Steril*. 2005;83(6):1875–1877. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.12.048.
11. Loder E.W., Buse D.C., Golub J.R. Headache and combination estrogen-progestin oral contraceptives: integrating evidence, guidelines, and clinical practice. *Headache*. 2005;45(3):224–231. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05049.x.
12. Chai N.C., Peterlin B.L., Calhoun A.H. Migraine and estrogen. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):315–24. doi: 10.1097/WCO.000000000000091.
13. Sacco S., Ricci S., Degan D., Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain*. 2012;13(3):177–89. doi: 10.1007/s10194-012-0424-y.
14. De Leo V., Scolaro V., Musacchio M.C., Di Sabatino A., Morgante G., Cianci A. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. *Fertil Steril*. 2011;96(4):917–920. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1089.
15. Bardin L. The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain. *Behav Pharmacol*. 2011;22(5–6):390–404. doi: 10.1097/FBP.0b013e328349aae4.
16. Allais G., Chiarle G., Sinigaglia S., Airola G., Schiapparelli P., Benedetto C. Estrogen, migraine, and vascular risk. *Neurol Sci*. 2018;39(Suppl 1):11–20. doi: 10.1007/s10072-018-3333-2.
17. Carhart-Harris R.L., Nutt D.J. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *J Psychopharmacol*. 2017;31(9):1091–120. doi: 10.1177/0269881117725915.
18. Modena M.G. Estrogens and the Heart: Do they Help or Hurt? How Estrogen impacts the Cardiovascular System. *SOJ Gynecol Obstet Womens Health*. 2016;2(1):8. doi: 10.15226/2381-2915/2/1/00108.
19. Karli N., Baykan B., Ertaş M., Zarifoğlu M., Siva A., Saip S., Ozkaya G. Turkish Headache Prevalence Study Group, Onal A.E. Turkish headache prevalence study group. impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: a cross-sectional population-based survey in 2,600 women. *J Headache Pain*. 2012;13(7):57–65. doi: 10.1007/s10194-012-0475-0.
20. Shaik M.M., Gan S.H. Vitamin supplementation as possible prophylactic treatment against migraine with aura and menstrual migraine. *Biomed Res Int*. 2015;469529. doi: 10.1155/2015/469529.
21. Graziottin A. The shorter, the better: A review of the evidence for a shorter contraceptive hormone-free interval. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2016;21(2):93–105. doi: 10.3109/13625187.2015.1077380.
22. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 3d edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202.
23. Bitzer J. Hormone withdrawal-associated symptoms: overlooked and under-explored. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(6):530–5. doi: 10.3109/09513590.2012.760194.
24. Hauck B.A., Brown V. A primer on the hormone-free interval for combined oral contraceptives. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(10):1941–8. doi: 10.1185/03007995.2015.1082989.
25. Grandi G., Napolitano A., Xholli A., Tirelli A., Di Carlo C., Cagnacci A. Effect of oral contraceptives containing estradiol and nomegestrol acetate or ethinyl-estradiol and chlormadinone acetate on primary dysmenorrhea. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(10):774–778. doi: 10.3109/09513590.2015.1063118.
26. Bitzer J., Banal-Silao M.J., Ahrendt H.J., Restrepo J., Hardtke M., Wissinger-Graefenhahn U., Trummer D. Hormone withdrawal-associated symptoms with ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg (24/4 regimen) versus ethinylestradiol 20 µg/desogestrel 150 µg (21/7 regimen). *Int J Womens Health*. 2015;7:501–509. doi: 10.2147/IJWH.S77942.
27. Jensen J.T., Parke S., Mellinger U., Serrani M., Mabey R.J. Hormone withdrawal-associated symptoms: Comparison of oestradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/norgestimate. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2013;18(4):274–83. doi: 10.3109/13625187.2013.785516.
28. Macias G., Merki-Feld S., Parke S., Mellinger U., Serrani M. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: Results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. *J Obstet Gynaecol*. 2013;33(6):591–6. doi: 10.3109/01443615.2013.800851.
29. Edelman A., Micks E., Gallo M.F., Jensen J.T., Grimes D.A. Continuous or extended cycle vs cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD004695. doi: 10.1002/14651858.CD004695.pub3.
30. MacGregor E.A., Guillebaud J. The 7-day contraceptive hormone-free interval should be consigned to history. *BMJ Sex Reprod Health*. 2018;pii:bmj.srh-2017-200036. doi: 10.1136/bmj.srh-2017-200036.
31. Read C.M. New regimens with combined oral contraceptive pills – moving away from traditional 21/7 cycles. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010;15(Suppl 2):32–41. doi: 10.3109/13625187.2010.529969.
32. London A., Jensen J.T. Rationale for eliminating the hormone-free interval in modern oral contraceptives. *J Obstet Gynaecology*. 2016;134(1):8–12. doi: 10.1016/j.jigo.2015.10.028.
33. Barnett C., Hagemann C., Dinger J., Do Minh T., 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 Health Care*. 2017;22(1):17–23. doi: 10.1080/13625187.2016.1241991.
34. Briggs P., Serrani M., Vogtlander K., Parke S. Continuation rates, bleeding profile acceptability, and satisfaction of women using an oral contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest versus a progestogen-only pill after switching from an ethinylestradiol-containing pill in a real-life setting: results of the CONTENT study. *Int. J. Womens Health*. 2016;(8):477–487. doi: 10.2147/IJWH.S107586.

### Информация об авторе:

**Дикке Галина Борисовна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, частное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Академия медицинского образования имени Федора Ивановича Иноземцева»; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 22М; e-mail: galadikke@yandex.ru

### Information about the author:

**Galina B. Dikke**, Dr. of Sci. (Med), associate professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of reproductive medicine of the Private Educational Institution of Additional Professional Education Academy of Medical Education named after Fyodor Ivanovich Inozemtsev; 22, liter M, Moskovsky Prospekt Saint-Petersburg, 190013, Russia; e-mail: galadikke@yandex.ru

## Лечение дисбиотических нарушений влагалища у беременных перед родами

**В.Л. Тютюнник**, ORCID: 0000-0002-5830-5099, e-mail: tioutiunnik@mail.ru

**А.А. Балушкина**✉, ORCID: 0000-0002-6342-6434, e-mail: ann.balushkina@gmail.com

**О.И. Михайлова**, e-mail: omikhaylova@gmail.com

**Н.Е. Кан**, ORCID: 0000-0001-5087-5946, e-mail: kan-med@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

### Резюме

Актуальность проблемы вагинальной инфекции определяется наиболее высокой ее распространенностью в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости. В настоящее время увеличивается доля заболеваний нижнего отдела полового тракта, связанных с количественным дисбалансом условно-патогенных микроорганизмов влагалища бактериальной и грибковой природы, которые встречаются у 40–65% беременных. Проведено достаточное количество исследований, свидетельствующих о роли дисбиотических нарушений микробиотоза влагалища в развитии патологии беременности, родов и послеродовых инфекционных осложнений. Известно, что при вагинальных инфекциях и дисбиозе достоверно чаще повышается риск развития плацентарной недостаточности, преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела, а также послеродового эндометрита, раневой инфекции. В связи с вышеуказанным является важным своевременное проведение диагностики нарушений микрофлоры с помощью клинико-лабораторных методов исследования с последующей адекватной этиотропной терапией. Своевременное и эффективное лечение дисбиоза влагалища у беременных перед родоразрешением способствует снижению риска послеродовых инфекционных осложнений.

**Ключевые слова:** беременность, дисбиоз влагалища, вагинальная инфекция, нарушение микрофлоры, профилактика, повидон-йод

**Для цитирования:** Тютюнник В.Л., Балушкина А.А., Михайлова О.И., Кан Н.Е. Лечение дисбиотических нарушений влагалища у беременных перед родами. *Медицинский совет*. 2019;(13):64-69. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-64-69.

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

## Treatment of the vaginal disbiotic disorders in pregnant women before delivery

**Victor L. Tyutyunnik**, ORCID: 0000-0002-5830-5099, e-mail: tioutiunnik@mail.ru

**Anna A. Balushkina**✉, ORCID: 0000-0002-6342-6434, e-mail: ann.balushkina@gmail.com

**Olga I. Mikhailova**, e-mail: omikhaylova@gmail.com

**Natal'ya E. Kan**, ORCID: 0000-0001-5087-5946, e-mail: kan-med@mail.ru

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

### Abstract

The urgency of the problem of vaginal infection is determined by its highest prevalence in the structure of obstetric-gynecological morbidity. Currently, the share of diseases of the lower genital tract associated with quantitative unbalance conditionally pathogenic microorganisms of bacterial and fungal origin vagina, which occur in 40-65% of pregnant women. Carried out a sufficient number of studies showing the role of vaginal microbiocenosis dysbiotic violations in the development of pathology of pregnancy, childbirth and postpartum infectious complications. It is known, that for vaginal infections and dysbiosis significantly more often increases the risk of chronic placental insufficiency, premature birth, low birth weight and postpartum endometritis, wound infection. In connection with the above, it is important to timely diagnose microflora disorders using clinical and laboratory research methods, followed by adequate etiotropic therapy. Timely and effective treatment of vaginal dysbiosis in pregnant women before delivery reduces the risk of postpartum infectious complications.

**Keywords:** pregnancy, vaginal dysbiosis, vaginal infection, microflora disorders, prevention, povidone-iodine

**For citation:** Balushkina A.A., Mikhailova O.I., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. Treatment of the vaginal disbiotic disorders in pregnant women before delivery. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):64-69. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-64-69.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов, вызываемые различными возбудителями, представляют серьезную медицинскую и социальную проблему в акушерстве и гинекологии [1]. Кроме этого, нарушения микробиоценоза влагалища во время беременности имеют особое значение в акушерской практике, т. к. изменения вагинальной микрофлоры ведут к осложненному течению беременности, родов и послеродового периода, а также к развитию инфекционно-воспалительных процессов у матери и плода [2, 3].

В последние годы во многих странах мира отмечен рост вагинальных инфекций, которые прочно занимают ведущее место в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости. Внедрение современных технологий в клинической микробиологии дает возможность расширять исследования и показать, что отрицательное влияние на микрофлору макроорганизма различной локализации, в т. ч. влагалища, ведет к разнообразной патологии как воспалительного, так и невоспалительного генеза [1, 3].

Вопросы профилактики и лечения дисбиоза влагалища, а также вагинальных инфекций имеют особую значимость из-за их высокой распространенности, сложностей диагностики и отсутствия патогномичных клинических проявлений. Как известно, видовой состав и спектр возбудителей чрезвычайно широк. В 60–70% случаев этиологическим фактором вагинальных инфекций женских половых органов выступают ассоциации возбудителей: *Trichomonas vaginalis*, *Chlamidia spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Shigella spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Diphtheroides spp.*, *Micrococcus flavus*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Candida albicans* [4, 5]. Следует иметь в виду, что вагинальная инфекция возникает значительно чаще, чем прежде, вследствие нарушения общего и местного иммунитета на фоне ухудшения экологической обстановки, плохого питания, отрицательных психологических факторов, фармакологического бума с бесконтрольным применением лекарственных средств, в первую очередь антибиотиков, и др. Чаще всего половая инфекция обусловлена несколькими патогенными факторами: вирусами, бактериями, грибами, простейшими, которые вызывают похожие по клиническому течению, но различные по патогенезу и методам лечения заболевания [2, 6].

Представление о нормальном микроценозе влагалища позволяет более точно понять основные механизмы возникновения воспалительных процессов гениталий женщины, а также изменения микросистемы влагалища в ответ на различные неблагоприятные воздействия. В норме среднее количество микроорганизмов во влагалищном секрете для аэробов и анаэробов составляет  $10^5$ – $10^6$  КОЕ/мл. При этом преобладают перексидпродуцирующие лактобациллы, обеспечивающие основной

защитный механизм путем конкуренции с более патогенными микроорганизмами. Важно отметить, что у здоровых женщин превалирует аэробная флора по отношению к анаэробной – 10:1 [5, 7, 8].

Физиологические изменения в организме беременной женщины, сопровождающиеся состоянием временной иммуносупрессии и гормональной перестройкой, влияют на микробиологию влагалищной среды. Под влиянием прогестерона с началом беременности увеличивается объем клеток промежуточного слоя слизистой влагалища с интенсивным синтезом в них гликогена, обеспечивающего благоприятные условия для жизнедеятельности лактобацилл, среди которых доминируют *Lactobacillus jensenii* и *Lactobacillus crispatus*. По мере развития беременности снижается численность транзитных микроорганизмов, а активный рост лактобацилл приводит к более кислому значению pH влагалища, что, однако, является благоприятным условием для размножения дрожжеподобных грибов рода *Candida* [5, 9, 10].

Согласно данным отечественных авторов, любой вариант нарушения микроценоза влагалища необходимо рассматривать как дисбиоз влагалищной микрофлоры. При этом происходит элиминация лактобацилл с колонизацией влагалища строгими анаэробами (*Prevotella/Porphyromonas spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Mobiluncus spp.*), гарднереллой и грибами рода *Candida*. Иногда при абсолютном преобладании условно-патогенных микроорганизмов присутствуют и лактобактерии в низком титре, чаще лактобактерии анаэробного происхождения, не продуцирующие перекись водорода [4, 7].

Нарушение количественного соотношения в бактериальном сообществе микроценоза влагалища приводит к развитию клинических проявлений вагинальной инфекции. Выделяют самостоятельные нозологические формы заболеваний влагалища, к которым относятся бактериальный вагиноз, кандидозный вагинит, аэробный вагинит [2, 11, 12]. Безусловно, дисбиотические нарушения влагалища не относятся к острым заболеваниям, но назначаемая терапия этим больным является чрезвычайно важным и ответственным моментом не только потому, что пациентки годами мучаются от проявлений заболевания, не находя соответствующей помощи, а еще и в целях профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний и их осложнений.

В сложной цепи патогенеза воспалительных заболеваний женских половых органов существенная роль отводится иммунным реакциям организма. Снижение неспецифической резистентности у этих больных является одной из причин воспалительного процесса, рецидивирующего его течения, торможения регенерации и восстановления функции пораженных органов.

В настоящее время проводятся многочисленные клинические, микробиологические и патогенетические исследования, посвященные вульвовагинитам, предлагаются новые препараты и методы лечения, но распространенность данной патологии у женщин репродуктивного возраста остается высокой. Причем такие формы,

как бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, трихомонадный вагинит составляют 90% всех случаев [6, 8, 13].

При бактериальном вагинозе происходит увеличение концентрации аэробных и анаэробных микроорганизмов на несколько порядков. Это способствует возникновению определенных симптомов заболевания. На этом фоне происходит снижение концентрации факультативных лактобацилл, что приводит к уменьшению количества молочной кислоты, снижению кислотности влагалищного содержимого и росту анаэробов. Относительно кандидоза показано, что бессимптомное носительство грибов рода *Candida* обнаруживается в кишечнике у 20–50% здоровых людей, во влагалище – у 15–20% небеременных женщин. У беременных данное заболевание встречается в 30–40% случаев, перед родами этот показатель может достигать 45–50%. При этом дрожжеподобные грибы обнаруживаются в небольшом количестве ( $<10^3$  КОЕ/мл) [4, 11, 14].

Наличие генитальных инфекций во время беременности представляет опасность для матери и плода. Данные литературы свидетельствуют о неблагоприятном влиянии вагинальной инфекции и дисбиоза влагалища на течение и исходы беременности: высокой частоте (более 40%) преждевременного прерывания беременности, риске антенатального и интранатального инфицирования, развития хориоамнионита и инфекции околоплодных вод, внутриутробной инфекции, воспалительных осложнений в послеродовом периоде [3, 9, 15–19].

Анализ микробиоценоза влагалища беременных перед родами с применением классических микробиологических методов и полимеразной цепной реакции в реальном времени позволяет выработать меры по прогнозированию и профилактике послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений.

Как правило, дисбиотические состояния влагалища перед родами характеризуются снижением доли лактобактерий от 80% до 20% от общей бактериальной массы и увеличением доли аэробов и анаэробов (умеренный дисбиоз), а также снижением доли лактобактерий менее 20% от общей бактериальной массы и резким увеличением аэробов и анаэробов (выраженный дисбиоз). Показано, что нарушение качественного и количественного состояния микробиоценоза влагалища, снижение доли лактобактерий менее 80% от общей бактериальной массы и/или повышение количества *Atopobium vaginae* необходимо рассматривать как неблагоприятный прогностический признак развития инфекционно-воспалительных заболеваний [7, 8].

По данным отечественных авторов [1, 4, 8], нарушение микроценоза влагалища у беременных в 40–60% случаев приводит к заболеваниям шейки матки с последующим воспалением плодных оболочек и развитием инфекции околоплодных вод. Контаминация микробной флорой родовых путей приводит к достоверному увеличению воспалительных заболеваний после родов. У большинства рожениц с гнойно-воспалительными заболеваниями после операции кесарева сечения спектр микроорга-

низмов в полости матки соответствует нарушенному микробиоценозу влагалища.

Как известно, современные критерии выбора препарата должны основываться на соблюдении принципа безопасности в сочетании с его высокой клинической эффективностью. К наиболее безопасным местным средствам, обладающим широким спектром активности, а также способным оказать saniрующее действие на нижние отделы родовых путей непосредственно перед родами, относится Бетадин, который действует на большинство видов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. При местном лечении снижается и практически отсутствует системная абсорбция препарата и вероятность побочных реакций, имеет место прямое введение препарата в очаг инфекции.

В препарате Бетадин высвобождающийся из комплекса с поливинилпирролидоном при контакте с кожей и слизистыми йод образует с белками клетки бактерий йодамины, коагулирует их и вызывает гибель микроорганизмов. Препарат оказывает быстрое бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии (за исключением *Mycobacterium tuberculosis*), эффективен в отношении грибов, вирусов, простейших [20]. Молекулы Бетадина достаточно велики, они с трудом всасываются в кровь, поэтому препарат действует в основном местно, неглубоко проникая в ткани, но действие его довольно длительно из-за того, что активный йод медленно высвобождается из тканей.

Благодаря своим антисептическим и дезинфицирующим свойствам Бетадин обладает широким спектром антимикробной активности и применяется для лечения бактериального вагиноза, в комплексной терапии микстинфекций, для профилактики воспалительных заболеваний органов малого таза при инвазивных вмешательствах (установка внутриматочного контрацептива, аборт, лечебно-диагностические выскабливания, лечение доброкачественных заболеваний шейки матки).

Бактерицидное действие йода объясняется его сильными окислительными свойствами, он активно взаимодействует с аминокислотами белков, в результате чего меняется четвертичная структура белка, теряется его каталитическая и энзимная активность. В основном йод нарушает структуры бактериальных трансмембранных белков и ферментов, не имеющих мембранной защиты.

По сравнению с другими антисептиками Бетадин обладает рядом существенных преимуществ: эффективнее подавляет размножение микроорганизмов даже в большом разведении; физико-химические условия в очаге воспаления мало влияют на действие препарата Бетадин; активен в отношении вирусов герпеса и папилломавирусной инфекции; нормализует кислотность вагинальной среды и создает условия для быстрого восстановления нормальной микрофлоры влагалища, что является важным фактором для отсутствия рецидивов вагинальной инфекции после лечения.

Свечи Бетадин нельзя использовать: при аллергии на бетадин или компоненты препарата, составляющие его основу; при нарушении работы щитовидной железы

(например, при ее повышенной функции, т. к. активный йод стимулирует дополнительную выработку гормона щитовидной железы); во время лечения различных заболеваний с использованием радиоактивного йода; беременным в I триместре беременности, кормящим женщинам и новорожденным детям; при хроническом воспалительном заболевании кожи с зудом и многочисленными высыпаниями (йод может усилить эти проявления).

При применении вагинальных свечей с бетедином возможны аллергические реакции в виде покраснения, зуда, сыпи в форме пузырьков. После отмены препарата все эти явления проходят.

В своей практике мы использовали препарат Бетедин для лечения дисбиотических нарушений влагалища у беременных женщин перед родоразрешением в качестве профилактики послеродовых инфекционных осложнений. Всего были включены 48 пациенток с одноплодной беременностью в сроке 32–36 нед., обратившихся на прием перед родоразрешением. У всех пациенток было проведено исследование влагалищных мазков и молекулярно-генетическое исследование флоры влагалища методом ПЦР в режиме реального времени. По результатам ПЦР-исследования чаще всего выявлялись: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.* у 19 (39,6%) женщин, *Sneathia spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Fusobacterium spp.* – 9 (18,8%), *Mobiluncus spp.*, *Corinebacterium spp.* – у 5 (10,4%), *Peptostreptococcus spp.* – у 6 (12,5%), *Atobium vaginae* – у 3 (6,3%), грибы рода *Candida* – у 6 (12,5%), при этом в основном встречался умеренный дисбиоз влагалища – у 35 (72,9%) пациенток, у 13 (27,1%) – выраженный дисбиоз. Всем 48 женщинам был назначен препарат Бетедин в течение 14 дней. При завершении курса лечения с целью оценки его эффективности также проводилось исследование мазков и молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР.

По результатам опроса более половины беременных – 27 (56,3%) не предъявляли никаких жалоб, лишь у 19 (39,6%) пациенток наблюдались неприятные обильные выделения из половых путей и у 12 (25,0%) – зуд наружных половых органов.

Через 3 нед. после терапии у 96% пациенток пейзаж влагалищного мазка нормализовался – количество лейкоцитов было 4–6 в поле зрения. При контрольных обследованиях методом ПЦР мы не выявили условно-патогенных микроорганизмов, был отмечен рост титра лактобактерий.

После терапии жалобы на умеренные выделения из половых путей, не сопровождавшиеся зудом и неприятным запахом, предъявляли лишь 3 (6,2%) женщины. Кроме того, в процессе терапии препаратом Бетедин пациентки в подавляющем большинстве наблюдений не отмечали каких-либо побочных реакций, связанных с применением свечей, в виде неприятных ощущений в области наружных половых органов и влагалища (жжение, зуда, отека и т. д.).

Впоследствии нами также были проанализированы исходы беременности и послеродового периода у всех 48 пациенток, включенных в исследование. Роды через естественные родовые пути произошли у 31 (64,5%) пациентки, из них у 2 (4,2%) – путем вакуум-экстракции плода, плановое кесарево сечение – у 8 (16,7%), экстренное кесарево сечение – у 9 (18,8%). Анализ течения послеродового периода показал отсутствие значимых гнойно-воспалительных осложнений у всех пациенток, прошедших санацию родовых путей препаратом Бетедин в среднем за 4–6 нед. до родоразрешения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование показало высокую эффективность препарата Бетедин при лечении дисбиотических нарушений влагалища среди беременных перед родоразрешением. У 96% пациенток через 3 нед. после терапии полностью нормализовался микробный пейзаж влагалища. Результаты лечения сохранялись и в послеродовом периоде, обеспечивая отсутствие гнойно-воспалительных осложнений у всех пациенток, включенных в исследование.

Современные исследования также свидетельствуют о высокой эффективности использования препарата Бетедин и раствора повидон-йода в профилактике послеродовых инфекционных осложнений и лечении вагинальных инфекций как у беременных, так и у небеременных женщин [20–22].

Успешное лечение дисбиотических нарушений влагалищной микрофлоры перед родоразрешением зависит от правильной диагностики и патогенетически обоснованной терапии, что в дальнейшем позволяет избежать послеродовых инфекционно-воспалительных заболеваний.



Поступила / Received 14.03.2019  
Отрецензирована / Review 17.06.2019  
Принята в печать / Accepted 25.08.2019

## Список литературы

1. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Лечение инфекционных заболеваний влагалища. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017;(15):1108–1110. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Lechenie\\_infekcionnyh\\_zabolevanij\\_vlagalischja/#ixzz5z6pynz1Q](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Lechenie_infekcionnyh_zabolevanij_vlagalischja/#ixzz5z6pynz1Q).
2. Ришук С.В. Дисбиоз влагалища: новый взгляд на проблему. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016;15(3):54–63. Режим доступа: <http://www.rishchuk.ru/pdf/179rishchukdisbioz-vaginyivagiferon2016.pdf>.
3. Brown R.G., Al-Memar M., Marchesi J.R., Lee Y.S., Smith A., Chan D., Lewis H., Kindinger L., Terzidou V., Bourne T., Bennett P.R., MacIntyre D.A. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes. *Transl Res*. 2019;207:30–43. doi: 10.1016/j.trsl.2018.12.005.
4. Карапетян Т.Э., Муравьева В.В., Анкирская А.С. и др. Возможности лечения оппортунистических инфекций влагалища во время беремен-
- ности. *Гинекология*. 2017;19 (6):11–15. doi: 10.26442/2079-5696\_19.6.11-15.
5. Синякова А.А. Современные представления о микробиоценозе влагалища и его влиянии на исходы беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(6):89–100. doi: 10.17816/JOWD66689-100.
6. Ткаченко Л.В., Углова Н.Д., Свиридова Н.И., Складановская Т.В. Современный подход к лечению вульвовагинальных инфекций. *Акушерство и гинекология: новости, мнения*.

- обучение. 2018;(4):52-58. doi: 10.24411/2303-9698-2018-14006.
- Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Плотко Е.Е. Нормальное состояние микробиотоза влагалища: оценка с субъективной, экспертной и лабораторной точек зрения. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2017;(2):42-46. doi: 10.24075/brsmu.2017-02-06.
  - Карапетыан Т.Э., Анкирская А.С., Муравьева В.В. Бактериальный вагиноз в первом триместре беременности. *Медицинский совет*. 2015;(XX):68-71. doi: 10.21518/2079-701X-2015-XX-68-71.
  - 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;24:5338-5345. doi: 10.12659/MSM.909051.
  - Подгорная А.В., Махмутходжаев А.Ш. Влияние беременности на биоценоз влагалища. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017;11(3):43-49. doi: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.043-049.
  - Хаяутин Л.В., Плотко Е.Э., Ворошилина Е.С. Анаэробный дисбиоз влагалища во время беременности: особенности течения и возможности коррекции. *Уральский медицинский журнал*. 2016;(2):55-60. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25631749>.
  - Van de Wijgert J.H.H.M., Jaspers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Res Microbiol*. 2017;168(9-10):859-864. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.003.
  - Мурашко А.В., Мурашко А.А. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему. *Медицинский совет*. 2015;(11):80-83. doi: 10.21518/2079-701X-2015-11-80-83.
  - Reiter S., Kellogg Spadt S. Bacterial vaginosis: a primer for clinicians. *Postgrad Med*. 2019;131(1):8-18. doi: 10.1080/00325481.2019.1546534.
  - Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Гущин А.Е., Румянцева Т.А., Долгова Т.В., Кузнецов П.А., Джахадзе Л.С. Результаты исследования цервико-вагинальной микрофлоры методом ПЦР в реальном времени у беременных с угрожающими преждевременными родами. *Акушерство и гинекология*. 2018;(11):50-59. doi: 10.18565/aig.2018.11.50-59.
  - Han C., Li H., Han L., Wang C., Yan Y., Qi W., Fan A., Wang Y., Xue F. Aerobic vaginitis in late pregnancy and outcomes of pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Feb;38(2):233-239. doi: 10.1007/s10096-018-3416-2.
  - Stout M.J., Zhou Y., Wylie K.M., Tarr P.I., Macones G.A., Tuuli M.G. Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth. *Am Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(3):356.e1-356.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.030.
  - Соловьева А.В., Герасимова О.П., Ермоленко К.С., Геворгян Д.А. Состояние биоценоза у беременных женщин с привычным невынашиванием в анамнезе. *Акушерство и гинекология*. 2018;(10):106-111. doi: 10.18565/aig.2018.10.106-111.
  - Freitas A.C., Bocking A., Hill J.E., Money D.M.; VOGUE Research Group. Increased richness and diversity of the vaginal microbiota and spontaneous preterm birth. *Microbiome*. 2018;6(1):117. doi: 10.1186/s40168-018-0502-8.
  - Доброхотова Ю.Э., Семиошина О.Е. Антибиотики... Ренессанс в терапии вульвовагинальных инфекций или новые перспективы и ожидания? *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;2(1):39-42. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Antiseptiki\\_Renessans\\_terapii\\_vulyvovaginalnyh\\_infekciy\\_ili\\_novye\\_perspektivy\\_oghidaniya/#ixzz5z7CHRdEo](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Antiseptiki_Renessans_terapii_vulyvovaginalnyh_infekciy_ili_novye_perspektivy_oghidaniya/#ixzz5z7CHRdEo).
  - Caissutti C., Saccone G., Zullo F., Quist-Nelson J., Felder L., Ciardulli A., Berghella V. Vaginal Cleansing Before Cesarean Delivery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2017;130(5):527-538. doi: 10.1097/AOG.0000000000002167.
  - Haas D.M., Morgan S., Contreras K., Enders S. Vaginal preparation with antiseptic solution before cesarean section for preventing postoperative infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(7):CD007892. doi: 10.1002/14651858.CD007892.

## References

- Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I.Yu. Treatment of vaginal infectious diseases. *RMZH. Mat' i ditya = RMJ. Russian Journal of Woman and Child Health*. 2017;(15):1108-1110. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Lechenie\\_infekcionnyh\\_zabolevaniy\\_vlagalishcha/#ixzz5z6pynz1Q](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Lechenie_infekcionnyh_zabolevaniy_vlagalishcha/#ixzz5z6pynz1Q).
- Rishchuk S.V. Vaginal dysbiosis: a new view of the problem. *Vopr. ginekolog. akus. perinatol. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2016;15(3):54-63. (In Russ.) Available at: <http://www.rishchuk.ru/pdf/179rishchukdisbioz-vaginivagiferon2016.pdf>.
- Brown R.G., Al-Memar M., Marchesi J.R., Lee Y.S., Smith A., Chan D., Lewis H., Kindinger L., Terzidou V., Bourne T., Bennett P.R., MacIntyre D.A. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes. *Transl Res*. 2019;207:30-43. doi: 10.1016/j.trsl.2018.12.005.
- Karapetyan T.E., Muravieva V.V., Ankiorskaya A.S. et al. Opportunities for treating opportunistic vaginal infections during pregnancy. *Ginekologiya = Gynecology*. 2017;19(6):11-15. (In Russ.) doi: 10.26442/2079-5696\_19.6.11-15
- Siniakova A.A. Current views on vaginal microbiota and its impact on pregnancy outcomes. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(6):89-100. (In Russ.) doi: 10.17816/JOWD66689-100.
- Tkachenko L.V., Uglova N.D., Sviridova N.I., Skladanovskaya T.V. Modern approach to the treatment of vulvovaginal infections. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2018;(4):52-58. (In Russ.) doi: 10.24411/2303-9698-2018-14006.
- Voroshilina E.S., Zornikov D.L., Plotko E.E. Normal vaginal microbiota: patient's subjective evaluation, physical examination and laboratory tests. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of RSMU*. 2017;(2):42-46. (In Russ.) doi: 10.24075/brsmu.2017-02-06.
- Karapetyan T.E., Ankiorskaya A.S., Muravieva V.V. Bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(XX):68-71. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-XX-68-71.
- 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;24:5338-5345. doi: 10.12659/MSM.909051.
- Podgornaya A.V., Makhmutkhodzhaev A.S. Vaginal biocenosis in pregnant women. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2017;11(3):43-49. (In Russ.) doi: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.043-049.
- Khayutin L.V., Plotko E.E., Voroshilina E.S. Vaginal anaerobic dysbiosis during pregnancy: ways of treatment and the characteristics of the pregnancy course. *Ural'skiy Meditsinskiy Zhurnal = Ural Medical Journal*. 2016;(2):55-60. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25631749>.
- Van de Wijgert J.H.H.M., Jaspers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Res Microbiol*. 2017;168(9-10):859-864. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.003.
- Murashko M.P., Murashko A.A. Bacterial vaginosis: a modern view of the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(11):80-83. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-11-80-83.
- Reiter S., Kellogg Spadt S. Bacterial vaginosis: a primer for clinicians. *Postgrad Med*. 2019;131(1):8-18. doi: 10.1080/00325481.2019.1546534.
- Dobrokhotova Yu.E., Bondarenko K.R., Gushchin A.E., Rumyantseva T.A., Dolgova T.V., Kuznetsov P.A., Dzhokhadze L.S. The results of the examination of cervical-vaginal microbiota in pregnant women with threatened preterm birth using a real-time polymerase chain reaction. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(11):50-59. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.11.50-59.
- Han C., Li H., Han L., Wang C., Yan Y., Qi W., Fan A., Wang Y., Xue F. Aerobic vaginitis in late pregnancy and outcomes of pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Feb;38(2):233-239. doi: 10.1007/s10096-018-3416-2.
- Stout M.J., Zhou Y., Wylie K.M., Tarr P.I., Macones G.A., Tuuli M.G. Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth. *Am Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(3):356.e1-356.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.030
- Solovyeva A.V., Gerasimova O.P., Ermolenko K.S., Gevorgyan D.A. The status of biocenosis in pregnant women with a history of recurrent miscarriage. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(10):106-111. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.10.106-111.
- Freitas A.C., Bocking A., Hill J.E., Money D.M.; VOGUE Research Group. Increased richness and diversity of the vaginal microbiota and spontaneous preterm birth. *Microbiome*. 2018;6(1):117. doi: 10.1186/s40168-018-0502-8.
- Dobrokhotova Yu.E., Semioshina O.E. Antiseptics... Renaissance in the therapy of vulvovaginal infections or new perspectives and expectations? *RMZH. Mat' i ditya = RMJ. Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;2(1):39-42. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Antiseptiki\\_Renessans\\_terapii\\_vulyvovaginalnyh\\_infekciy\\_ili\\_novye\\_perspektivy\\_oghidaniya/#ixzz5z7CHRdEo](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Antiseptiki_Renessans_terapii_vulyvovaginalnyh_infekciy_ili_novye_perspektivy_oghidaniya/#ixzz5z7CHRdEo).
- Caissutti C., Saccone G., Zullo F., Quist-Nelson J., Felder L., Ciardulli A., Berghella V. Vaginal Cleansing Before Cesarean Delivery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2017;130(5):527-538. doi: 10.1097/AOG.0000000000002167.
- Haas D.M., Morgan S., Contreras K., Enders S. Vaginal preparation with antiseptic solution before cesarean section for preventing postoperative infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(7):CD007892. doi: 10.1002/14651858.CD007892.

**Информация об авторах:**

**Тютюнник Виктор Леонидович**, д.м.н., профессор, заведующий 1-м акушерским физиологическим отделением, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: tioutiunnik@mail.ru

**Балушкина Анна Андреевна**, к.м.н., научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: ann.balushkina@gmail.com

**Михайлова Ольга Игоревна**, к.м.н., врач акушер-гинеколог, научный сотрудник отдела молекулярных методов диагностики и персонализированной медицины, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: omikhaylova@gmail.com

**Кан Наталья Енкиновна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: kan-med@mail.ru

**Information about the authors:**

**Victor L. Tyutyunnik**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Obstetric Physiological Department, Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 4, Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia; e-mail: tioutiunnik@mail.ru

**Anna A. Balushkina**, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 4, Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia; e-mail: ann.balushkina@gmail.com

**Olga I. Mikhailova**, Cand. of Sci. (Med.), Obstetrics and Gynecology Doctor, Researcher Department of Molecular Diagnostic Methods and Personalized Medicine, Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 4 Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia; e-mail: omikhaylova@gmail.com

**Natal'ya E. Kan**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Obstetrics and Gynecology, Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 4 Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia; e-mail: kan-med@mail.ru

Новости

**УСТЕКИНУМАБ ОДОБРЕН В РФ ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ КРОНА**

Теперь устекинумаб может быть использован в терапии взрослых пациентов с активным течением болезни Крона среднетяжелой и тяжелой степени. В руководстве по применению прописано, что препарат следует применять при неэффективности или непереносимости стандартной терапии и терапии ингибиторами ФНО. До настоящего времени лекарственное средство использовалось в терапии псориаза и псориатического артрита. Данные, полученные на этапе клинических исследований препарата устекинумаб, свидетельствуют о том, что препарат обеспечивает высокий уровень клинического ответа у пациентов с болезнью Крона. Регистрации нового показания в России предшествовало одобрение регистрационного удостоверения препарата Европейской комиссией 11 ноября 2016 г.

**34% РОССИЯН ПРЕДПОЧТУТ ДИАГНОЗ, ПОСТАВЛЕННЫЙ РОБОТОМ**

Сфера здравоохранения – одна из основных областей, которая нуждается в развитии робототехники. По мнению опрошенных россиян, в медицине роботические технологии нужны больше, чем в сельском хозяйстве, образовании и сфере развлечений. Несмотря на готовность к широкому распространению робототехники, более половины россиян не согласны с тем, что в ближайшем будущем роботы смогут заменить людей во многих сферах деятельности (51%). Чаще всего сторонниками данной точки зрения являются женщины (57%), а также люди в возрасте от 35 до 44 лет (55%) и старше 60 лет (59%). Обратного мнения придерживаются 47% опрошенных, преимущественно мужчины

(55%), а также те, кому от 18 до 24 лет (70%) и от 25 до 34 лет (56%). С точки зрения роботизации одной из самых важных областей является диагностика заболеваний и медицинские манипуляции. Об этом высказались 34% опрошенных. В меньшей степени необходима роботизация в сферах сельского хозяйства (27%), управления общественным транспортом (7%), досуга и развлечений (4%), а также образования (3%). Также 44% россиян считают, что робототехнику необходимо развивать в сфере опасных промышленных производств. Особенно часто об этом говорят жители городов-миллионников (53%).

**В США ОДОБРЕН ЦИФРОВОЙ ТЕСТ МОЧИ**

Американские регуляторы разрешили использовать в клинической практике израильскую разработку – тест для определения наличия альбумина в моче с использованием смартфона. Тест предназначен для диагностики хронической почечной недостаточности в домашних условиях.

Новый продукт представляет собой набор для проведения теста, позволяющий использовать смартфон в качестве диагностического устройства. В набор входит одноразовая тест-полоска, шаблон и инструкция для пользователя. После контакта тест-полоски с образцом мочи пациента необходимо приложить ее к шаблону с напечатанными цветами и различными цветовыми паттернами. Камера смартфона используется для считывания цветовых паттернов и сопоставления с полученным цветом тест-полоски. Сразу после проведения теста результаты отображаются на экране смартфона. В прошлом году в США был зарегистрирован тест для определения инфекционных заболеваний мочеполовой системы.



# Lactobacillus fermentum CECT5716 – профилактика и лечение лактационного мастита

А.О. Карапетян✉, ORCID: 0000-0001-8555-144X, e-mail: anne-89@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

## Резюме

**Цель исследования:** представить анализ данных литературы о роли применения *Lactobacillus fermentum* CECT5716 в профилактике и лечении послеродовых лактационных осложнений.

**Материалы и методы:** проведен поиск литературных источников, опубликованных в базе данных Pubmed, Scopus.

**Результаты:** по данным рандомизированных клинических исследований применение *Lactobacillus fermentum* CECT5716 в послеродовом периоде родильницей приводит к коррекции микробиоты молочной железы путем снижения количества патогенных и увеличения молочнокислых бактерий, уменьшения содержания воспалительных факторов в грудном молоке.

**Заключение:** *Lactobacillus fermentum* CECT5716 является эффективным и безопасным средством для профилактики и лечения послеродовых лактационных осложнений.

**Ключевые слова:** *Lactobacillus fermentum* CECT5716, лактостаз, мастит, грудное вскармливание.

**Для цитирования:** Карапетян А.О. *Lactobacillus fermentum* CECT5716 – профилактика и лечение лактационного мастита. *Медицинский совет*. 2019;(13):70-72. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-70-72.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Lactobacillus fermentum CECT5716 – prevention and treatment of lactational mastitis

Anna O. Karapetyan✉, ORCID: 0000-0001-8555-144X, e-mail: anne-89@mail.ru

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; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia

## Abstract

**Aim of the study:** To present an analysis of the literature data on the role of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 in the prevention and treatment of postpartum lactation complications.

**Materials and methods:** literature sources published in the Pubmed, Scopus database were searched.

**Results:** according to randomized clinical studies, the use of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 in the postnatal period by mothers leads to the correction of breast microbiota by reducing the number of pathogenic bacteria and increasing lactic-acid bacteria, reducing the content of inflammatory factors in breast milk.

**Conclusion:** *Lactobacillus fermentum* CECT5716 is an effective and safe way to prevent and treat postpartum lactation complications.

**Keywords:** *Lactobacillus fermentum* CECT5716, lactostasis, mastitis, breastfeeding.

**For citation:** Karapetyan A.O. *Lactobacillus fermentum* CECT5716 – prevention and treatment of lactational mastitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):70-72. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-70-72.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Период новорожденности (первые 28 дней жизни) и грудного возраста (до 1 года) являются критическими для развития и роста ребенка, во время которых питание оказывает влияние на долгосрочное его здоровье [1]. Существует множество источников информации для матерей о том, как и чем лучше кормить детей в течение первого года жизни. Однако известно, что золотым стандартом является грудное вскармливание (ГВ), влияющее на дальнейшее здоровье как ребенка, так и матери [2, 3].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Фонда помощи детям (ЮНИСЕФ), необходимо придерживаться исключительно ГВ в течение первых 6 месяцев жизни детей с последующим постепенным введением прикорма [4]. При этом продолжать ГВ до 2 лет и более [4].

На сегодняшний день в результате многочисленных исследований установлены следующие преимущества ГВ: снижение частоты респираторных инфекций, среднего отита, неспецифических инфекций желудочно-кишечного тракта, воспалительных заболеваний кишеч-

ника, целиакии, синдрома внезапной младенческой смерти, сахарного диабета, ожирения, аллергических заболеваний, лейкемии и лимфомы [5]. Грудное молоко особенно полезно для недоношенных детей, так как помогает предотвратить такие грозные осложнения, как некротизирующий энтероколит, сепсис, способствует неврологическому развитию [6]. Имеются также данные о пользе ГВ для матерей. Лактация снижает риск развития послеродовой депрессии, артериальной гипертонии, сахарного диабета, метаболического синдрома, дислипидемии, онкологических заболеваний молочных желез, яичников, матки [7–10].

Состав грудного молока варьируется у различных женщин в течение лактации. Помимо макро- и микронутриентов, биологически активных компонентов, факторов роста, грудное молоко содержит большое количество микробов, следовательно, нестерильно [11]. Микробный состав молока имеет важное значение для здоровья ребенка. Имеются данные относительно его многообразия, включая как «полезные» бактерии (пробиотический эффект), так и патогенные, которые обнаруживаются в ткани молочной железы, молозиве и молоке здоровых женщин. При изучении микробиоты ткани молочной железы в отсутствие клинических симптомов воспаления выявлен ряд микроорганизмов, таких как *Bacillus*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Comamonadaceae*, *Gammaprolococcus*, *Listeria welshimeri*, *Propionibacterium* и *Pseudomonas* [12]. В то же время имеются данные о содержании лактобактерий, которые являются естественным источником молочнокислых бактерий для новорожденного [13]. Микробиота молока играет решающую роль в колонизации желудочно-кишечного тракта и развитии иммунной системы ребенка, в связи с чем рекомендуется исключительно грудное вскармливание в первые месяцы жизни [14]. Наиболее частой причиной нарушений в данной экосистеме является лактационный мастит.

Острый мастит является распространенным заболеванием, наиболее часто возникающим в период лактации. При неправильном прикладывании ребенка к груди, недостаточном сцеживании молока, несоблюдении гигиены молочной железой происходит лактостаз с последующим развитием бактериальной инфекции [15]. Несвоевременное лечение острого мастита осложняется развитием абсцесса молочной железы. Таким образом, при возникновении клинических признаков острого мастита проводится подавление лактации, антибактериальная терапия, прекращение грудного вскармливания, что неблагоприятным образом сказывается на физическом и психоэмоциональном состоянии матери и ребенка. Следовательно, необходимо проведение мероприятий по профилактике данного осложнения.

На сегодняшний день известно, что мастит развивается вследствие бактериального дисбиоза молочной железы [16]. Как указано выше, в норме молоко имеет определенную микробиоту, в которую в том числе входит *Staphylococcus aureus*. В то же время данный микро-

организм является основным этиологическим фактором развития острого мастита, который может манифестировать как местными клиническими симптомами (покраснение, уплотнение, болезненность), так и системными [16]. В результате исследований была продемонстрирована высокая корреляция увеличения общего количества бактерий в грудном молоке, особенно *Staphylococcus aureus*, с интенсивностью болевых ощущений в молочной железе [17]. Некоторые виды молочнокислых бактерий, выделенные из грудного молока, обладают способностью подавлять размножение широкого спектра патогенных бактерий путем продукции антибактериальных веществ, конкурентной адгезии, иммунокоррекции [18, 19]. Известно, что *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5716 – пробиотический штамм, выделенный из грудного молока, уменьшает количество патогенных бактерий и может быть использован в качестве средства лечения мастита [17]. В то же время при его применении отмечено уменьшение содержания IL-8 в молоке, который способствует миграции иммунных клеток в зону воспаления [20]. В 2017 году D.M. Bond и соавт. опубликовали данные рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по оценке эффективности приема *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5716 в течение 8 недель после родов кормящей женщиной [21]. Исследователи заключили, что использование данного пробиотического штамма лактобактерий увеличивает продолжительность грудного вскармливания, снижает необходимость в использовании антибактериальных препаратов, тем самым является безопасным и эффективным средством профилактики лактационного мастита [21]. Пациентки с наличием местной клинической симптоматики мастита отмечали значительное уменьшение болевых ощущений с первой недели приема препарата, содержащего *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5716 [17]. Изучив дозозависимый эффект, Maldonado-Lobon и соавт. (2015) не обнаружили значимых различий в приеме  $3 \times 10^9$  КОЕ/день,  $6 \times 10^9$  КОЕ/день,  $9 \times 10^9$  КОЕ/день [17]. Признанной на сегодняшний день схемой приема препарата, содержащего *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5716, является 1 капсула в день. Курс профилактики и лечения лактационного мастита составляет от 1 до 3 месяцев. Безопасность данной биологически активной добавки для новорожденных изучена и доказана в исследованиях путем обогащения смеси *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5716 [22, 23]. Авторы также отмечали значительное снижение (до 71%) частоты встречаемости инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта у данной группы детей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, продолжительное грудное вскармливание ребенка с первых дней жизни является наиболее предпочтительным, определяя его дальнейшее здоровье и развитие. В то же время у каждой пятой родильницы послеродовой период осложняется развитием лактационного мастита с последующим прекращением грудного

вскармливания. Наиболее эффективным способом профилактики данного осложнения является коррекция микробиоты молочной железы путем обогащения молочнокислыми бактериями. Пероральный прием *Lactobacillus fermentum* СЕСТ5716 родильницей подавляет рост патогенных бактерий молочной железы, сни-

жает содержание воспалительных факторов в молоке, укрепляет барьерную функцию кишечника и безопасен для новорожденного с первых дней его жизни. 

Поступила / Received 30.08.2019  
Отрецензирована / Review 09.09.2019  
Принята в печать / Accepted 11.09.2019

## Список литературы / References

- Lucas A. long-term programming effects of early nutrition – implications for the preterm infant. *J Perinatol.* 2005;25(Suppl. 2):2–6. doi: 10.1038/sj.jp.7211308.
- Horta B.L., Bahl R., Martines J.C., Victora C.G. *Evidence on the long-term effects of breastfeeding.* Geneva: World Health Organization. 2007. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43623/9789241595230\\_eng.pdf;jsessionid=F2A7AC116D622445CC092E46A812A9E6?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43623/9789241595230_eng.pdf;jsessionid=F2A7AC116D622445CC092E46A812A9E6?sequence=1).
- Victora C.G., Bahl R., Barros A.J.D., França G.V.A., Horton S., Krasevec J., Murch S., Sankar M.J., Walker N., Rollins N.C. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet.* 2016;387(10017):475–490. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7.
- Global strategy for infant and young child feeding. Geneva: World Health Organization. 2003. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42590/9241562218.pdf?sequence=1>.
- Kramer M.S., Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(8):CD003517. doi: 10.1002/14651858.CD003517.pub2.
- Ziegler E.E. Human milk-A valuable tool in the early days of life of premature infants. *Front Pediatr.* 2019;7:266. doi: 10.3389/fped.2019.00266.
- Zachou G., Armeni E., Lambrinouadaki I. Lactation and maternal cardiovascular disease risk in later life. *Maturitas.* 2019;122:73–79. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.01.007.
- Borra C., Iacovou M., Sevilla A. New evidence on breastfeeding and postpartum depression: the importance of understanding women's intentions. *Matern Child Health J.* 2015;19(4):897–907. doi: 10.1007/s10995-014-1591-z.
- Islami F., Liu Y., Jemal A., Zhou J., Weiderpass E., Colditz G., Boffetta P., Weiss M. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status – a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015;26(12):2398–2407. doi: 10.1093/annonc/mdv379.
- Jordan S.J., Na R., Johnatty S.E., Wise L.A., Adams H.O., Brinton L.A., Chen C., Cook L.S., Maso L.D., Vivo I.D., Freudenheim J.L., Friedenreich C.M., La Vecchia C., McCann S.E., Moysich K.B., Lu L., Olson S.H., Palmer J.R., Retzlaff S., Pike M.C., Rebbeck T.R., Ricceri F., Risch H.A., Sacerdote C., Setiawan V.W., Sponholtz T.R., Shu X.O., Spurdle A.B., Weiderpass E., Wentzensen N., Yang H.P., Yu H., Webb P.M. Breastfeeding and endometrial cancer risk: an analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Obstet Gynecol.* 2017;129(6):1059–1067. doi: 10.1097/AOG.0000000000002057.
- Ballard O., Morrow A.L. Human milk composition. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(1):49–74. doi: 10.1016/j.pcl.2012.10.002.
- Urbaniak C., Cummins J., Brackstone M., Macklaim J.M., Gloor G.B., Baban C.K., Scott L., O'Hanlon D.M., Burton J.P., Francis K.P., Tangney M., Reid G. Microbiota of human breast tissue. *Applied and Environmental Microbiology.* 2014;80(10):3007–3014. doi: 10.1128/AEM.00242-14.
- Martin R., Langa S., Reviriego C., Jimenez E., Marin M.L., Xaus J., Fernandez L., Rodriguez J.M. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr.* 2003;143(6):754–758. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.09.028.
- Togo A., Dufour J.C., Lagier J.C., Dubourg G., Raoult D., Million M. Repertoire of human breast and milk microbiota: a systematic review. *Future Microbiol.* 2019;14:623–641. doi: 10.2217/fmb-2018-0317.
- Yu Z., Sun S., Zhang Y. High-risk factors for suppurative mastitis in lactating women. *Med Sci Monit.* 2018;24:4192–4197. doi: 10.12659/MSM.909394.
- Contreras G.A., Rodriguez J.M. Mastitis: comparative etiology and epidemiology. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2011;16(4):339–356. doi: 10.1007/s10911-011-9234-0.
- Maldonado-Lobon J.A., Diaz-Lopez M.A., Carputo R., Duarte P., Diaz-Ropero M.P., Valero A.D., Sanudo A., Sempere L., Ruiz-Lopez M.D., Banuelos O., Fonolla J., Martin M.O. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 reduces Staphylococcus load in the breastmilk of lactating mothers suffering breast pain: a randomized controlled trial. *Breastfeed Med.* 2015;10(9):425–432. doi: 10.1089/bfm.2015.0070.
- Olivares M., Diaz-Ropero M.P., Martin R., Rodriguez J.M., Xaus J. Antimicrobial potential of four *Lactobacillus* strains isolated from breast milk. *J Appl Microbiol.* 2006;101(1): 72–79. doi: 10.1111/j.1365-2672.2006.02981.x.
- Diaz-Ropero M.P., Martin R., Sierra S., Lara-Villoslada F., Rodriguez J.M., Xaus J., Olivares M. Two *Lactobacillus* strains isolated from breast milk, differently modulate the immune response. *J Appl Microbiol.* 2007;102(2):337–343. doi: 10.1111/j.1365-2672.2006.03102.x.
- Hunt K.M., Williams J.E., Shafii B., Hunt M.K., Behre R., Ting R., McGuire M.K., McGuire M.A. Mastitis is associated with increased free fatty acids, somatic cell count, and interleukin-8 concentrations in human milk. *Breastfeed Med.* 2013;8(1):105–110. doi: 10.1089/bfm.2011.0141.
- Bond D.M., Morris J.M., Nassar N. Study protocol: evaluation of the probiotic *Lactobacillus Fermentum* CECT 5716 for the prevention of mastitis in breastfeeding women: a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):148. doi: 10.1186/s12884-017-1330-8.
- Gil-Campos M., Lopez M.A., Rodriguez-Benitez M.V., Romero J., Roncero I., Linares M.D., Maldonado J., Lopez-Huertas E., Berwind R., Ritzenthaler K.L., Navas V., Sierra C., Sempere L., Geelings A., Maldonado-Lobon J.A., Valero A.D., Lara-Villoslada F., Olivares M. *Lactobacillus Fermentum* CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1–6 months of age: a randomized controlled trial. *Pharmacol Res.* 2012;65(2):231–238. doi: 10.1016/j.phrs.2011.11.016.
- Maldonado J., Canabate F., Sempere L., Vela F., Sanchez A.R., Narbona E., Lopez-Huertas E., Geeling A., Valero A.D., Olivares M., Lara-Villoslada F. Human milk probiotic *Lactobacillus Fermentum* CECT 5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):55–61. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182333f18.

### Информация об авторе:

**Карапетын Анна Овиковна**, врач 1-го родильного отделения, ассистент кафедры акушерства и гинекологии департамента профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, улица Академика Опарина, д. 4; e-mail: anne-89@mail.ru

### Information about the author:

**Anna O. Karapetyan**, Doctor of the 1st Maternity Department, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Department of Professional Education, 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; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: anne-89@mail.ru

# Современные возможности патогенетической терапии вагинальных инфекций при беременности

**А.А. Балушкина**✉, ORCID: 0000-0002-6342-6434, e-mail: ann.balushkina@gmail.com

**В.Л. Тютюнник**, ORCID: 0000-0002-5830-5099, e-mail: tioutiunnik@mail.ru

**Н.Е. Кан**, ORCID: 0000-0001-5087-5946, e-mail: kan-med@mail.ru

**Д.Н. Кокоева**, ORCID: 0000-0003-3937-5283, e-mail: dikokoeva@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

## Резюме

Вагинальные инфекции занимают важное место в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости. Самыми распространенными причинами вагинитов являются бактериальный вагиноз, трихомоноз и кандидозный вульвовагинит. Зарубежные и отечественные исследования свидетельствуют о высокой частоте неблагоприятных акушерских и неонатальных исходов при данной патологии, такие как преждевременное прерывание беременности, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, хориоамнионит, послеродовые гнойно-воспалительные заболевания и другие осложнения. В группу высокого риска развития вышеуказанных осложнений следует относить пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Выявляемые у них смешанные вагинальные инфекции требуют проведения санации родовых путей и элиминации возможных возбудителей в краткие сроки. В связи с этим своевременно проведенная диагностика и рациональная терапия вагинальной инфекции позволяют снизить частоту осложнений беременности, родов, послеродового периода, неонатальной заболеваемости.

**Ключевые слова:** вагинальная инфекция, бактериальный вагиноз, беременность, местная терапия, метронидазол, миконазол

**Для цитирования:** Балушкина А.А., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Кокоева Д.Н. Современные возможности патогенетической терапии вагинальных инфекций при беременности. *Медицинский совет*. 2019;(13):74-79. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-74-79.

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

# Features pathogenetic therapy of vaginal infections during pregnancy

**Anna A. Balushkina**✉, ORCID: 0000-0002-6342-6434, e-mail: ann.balushkina@gmail.com

**Victor L. Tyutyunnik**, ORCID: 0000-0002-5830-5099, e-mail: tioutiunnik@mail.ru

**Natal'ya E. Kan**, ORCID: 0000-0001-5087-5946, e-mail: kan-med@mail.ru

**Diana N. Kokoeva**, ORCID: 0000-0003-3937-5283, e-mail: dikokoeva@mail.ru

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

## Abstract

Vaginal infections occupy an important place in the structure of obstetric-gynecological morbidity. Bacterial vaginosis, trichomoniasis and vulvovaginal candidiasis are the most common infectious causes of vaginitis. Foreign and domestic studies indicate a high frequency of adverse obstetric and neonatal outcomes with this pathology: premature termination of pregnancy, placental insufficiency, fetal growth retardation, chorioamnionitis, postpartum suppurative inflammatory diseases and other complications. Patients with ischemic-cervical insufficiency should be assigned to the group at high risk of developing the above complications. The mixed vaginal infections detected in them require the rehabilitation of the birth canal and the elimination of possible pathogens in a short time. In this regard, timely diagnosis and rational treatment of vaginal infection will reduce the frequency of complications of pregnancy, childbirth, the postpartum period, and neonatal morbidity.

**Keywords:** vaginal infection, bacterial vaginosis, pregnancy, local therapy

**For citation:** Balushkina A.A., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Kokoeva D.N. Features pathogenetic therapy of vaginal infections during pregnancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):74-79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-74-79.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания женских половых органов, вызываемые различными возбудителями, специфической или неспецифической флорой, являются важной медицинской и социальной проблемой в практическом акушерстве и гинекологии [1–3].

Актуальность данной проблемы очевидна. Вагинальные инфекции (ВИ) характеризуются высокой распространенностью среди всех воспалительных заболеваний женских половых органов. Не вызывает сомнений их неблагоприятное влияние на течение и исходы беременности. В настоящее время внедрение в клиническую практику современных методов профилактики, диагностики и лече-

ния ВИ значимо не снижает ее частоту, которая продолжает оставаться на прежнем уровне – около 35–67% [4, 5].

Нарушение количественных соотношений в микробиоценозе влагалища приводит к развитию клинических проявлений ВИ, которые протекают в латентной форме, что осложняет своевременную диагностику и лечение. Отсутствие выраженной клинической симптоматики, болевого синдрома, торпидное течение ВИ часто приводят к хронизации процесса и развитию осложнений.

В период беременности этиологическим фактором ВИ чаще всего выступают следующие микроорганизмы: *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Chlamydia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma* и др. Более чем в 10% случаев заболевание вызывает ассоциации анаэробных и аэробных микроорганизмов. В клинической практике наиболее часто диагностируются бактериальный вагиноз (БВ) (20–45% случаев), кандидозный вульвовагинит (КВ) (20–25% случаев) и трихомониаз (10–15% случаев) [6–8]. К группе риска по развитию ВИ относят пациенток, в анамнезе которых присутствуют перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза, нарушения менструального цикла, фоновые заболевания шейки матки, длительное использование внутриматочных контрацептивов, а также пациенток, нерационально применявших антибактериальные препараты.

Во время беременности до 65% женщин сталкиваются с проблемой ВИ. У 5–10% из них наблюдаются рецидивирующий БВ или КВ [1, 6]. У беременных группы высокого перинатального риска в 55% случаев отмечается развитие воспалительных заболеваний и дисбиоза влагалища, при этом преобладают БВ, КВ и микст-инфекции [7, 8].

По данным литературы, ВИ, вызванные сочетанным воздействием двух и более патогенных факторов, встречаются у 30% пациенток. Наличие смешанных форм инфекции затрудняет диагностику и лечение заболевания. Неадекватная терапия, рецидивы заболевания и реинфицирование особенно опасны в период гестации. А полный отказ от лечения урогенитальной инфекции во время беременности приводит к ее персистенции, увеличению рисков осложнений, присоединению суперинфекций [4, 8]. Таким образом, в течение беременности для своевременного выявления ВИ рекомендуется проводить динамический бактериологический и вирусологический контроль и микроскопию мазков.

По данным различных авторов, при ВИ и дисбиозе влагалища выявлена высокая частота (более 40%) задержки роста плода, хориоамнионита и внутриутробной инфекции, послеродовых гнойно-воспалительных осложнений (в 3,5–5,8 раза чаще) [1, 3, 5].

Многочисленные исследования свидетельствуют о влиянии БВ на течение беременности, а именно инфицируются плодные оболочки, околоплодные воды и плацента. При БВ в 2–4 раза чаще отмечают угрозу прерывания беременности, самопроизвольный выкидыш, хроническую внутриутробную гипоксию и внутриутробное инфицирование плода, хориоамнионит, преждевременное излитие около-

плодных вод, рождение детей с низкой массой тела и развитие послеродового эндометрита [5, 9, 10].

Наличие КВ во время беременности создает благоприятные условия для внедрения грибов в ткани. Это происходит из-за сочетания кандидозной инфекции с бактериальной условно-патогенной микрофлорой, которая обладает высокой ферментативной и литической активностью. Учитывая данную особенность КВ, необходимо проводить своевременную адекватную диагностику и выбирать грамотную терапию, направленную на профилактику осложнений гестации и эрадикацию патологической флоры.

По данным отечественных авторов [8, 11], первичное нарушение микробиоценоза влагалища у беременных приводит к цервициту с последующим воспалением плодных оболочек и развитием инфекции околоплодных вод. Это следует иметь в виду при истмико-цервикальной недостаточности. У таких пациенток необходимо своевременно провести санацию влагалища перед наложением швов или введением акушерского пессария, а в дальнейшем продолжить профилактику ВИ. Чаще всего в данной ситуации встречается микст-инфекция, требующая лечения комбинированными противомикробными препаратами.

В послеродовом периоде наблюдается увеличение воспалительных заболеваний среди пациенток с ВИ, при этом качественное соотношение микроорганизмов в полости матки соответствует измененной флоре влагалища [3, 12].

Как известно, нормальная вагинальная флора состоит из аэробных и анаэробных бактерий. Преобладающими микроорганизмами являются виды *Lactobacillus*, на долю которых приходится более 95% от всех присутствующих бактерий во влагалище. При нормальном микробиоценозе среднее количество микроорганизмов во влагалищной флоре составляет  $10^5$ – $10^6$  КОЕ/мл. При этом преобладают пероксидпродуцирующие лактобациллы, которые подавляют более патогенные микроорганизмы, обеспечивая тем самым защитную функцию [8, 13].

Напротив, БВ характеризуется полимикробной природой со сниженной концентрацией лактобацилл и увеличенным количеством патогенных бактерий. При БВ концентрация аэробных и анаэробных микроорганизмов увеличена в несколько раз. При БВ снижено содержание факультативных лактобацилл, что приводит к уменьшению количества молочной кислоты, снижению кислотности влагалищного содержимого и росту анаэробов. Диагноз БВ может быть поставлен при наличии таких бактерий, как *Gardnerella vaginalis*, видов *Mobiluncus*, *Bacteroides*, *Prevotella* и *Mycoplasma* [7, 11].

Лечение БВ при беременности осложнено возможным отрицательным влиянием этиотропных препаратов на плод, особенно на ранних сроках гестации. Но необходимость терапии очевидна. Это доказано в различных клинических исследованиях [5–7, 13–15].

Эффективность антибактериальной терапии при ВИ, по различным данным, составляет 50–65%. Так, проведенные ранее исследования показали, что применение антибиотиков ампициллин, эритромицин, офлоксацин эффективно в 14–54% случаев [16, 17].

Широкое применение в лечении ВИ получили метронидазол и клиндамицин [14, 18, 19]. Метронидазол при

БВ применяется в дозах от 500 мг 3 р/сут в течение 5–7 дней. Излечение наступает у 90% пациенток. Метронидазол в дозе 2 г однократно эффективно в 80–90% случаев, однако такую большую дозу можно применять ограничено [18, 19].

Высокой антибактериальной активностью обладает клиндамицин, он лучше адсорбируется из кишечника и подавляет облигатно-анаэробные микроорганизмы. Препарат назначают по 300 мг 2 р/сут в течение 7 дней, перорально. Клиническое излечение наступает у 91% пациенток с вагинальным дисбактериозом [17]. Однако оральный прием клиндамицина осложняется развитием диспепсических явлений.

Наряду с высокой эффективностью при пероральном применении антибиотиков, наблюдаются вызванные ими нежелательные побочные реакции. В связи с этим при ВИ предпочтительна местная терапия, которая предполагает введение препаратов во влагалище и не уступает по эффективности оральной терапии.

При беременности препаратами выбора при лечении ВИ являются топические препараты. К достоинствам местной терапии относятся: сниженная или полностью отсутствующая системная абсорбция препарата, низкая вероятность побочных реакций, прямое поступление препарата в очаг инфекции, использование малых доз antimicrobного препарата [6, 13, 15].

При выборе препарата врач должен руководствоваться сроком беременности, спектром действия и доказательной базой безопасности выбранного лекарственного средства. В отношении большинства препаратов отсутствуют данные об их эффективности и безопасности во время беременности, т. к. часто беременных по этическим соображениям исключают из клинических исследований.

Таким образом, эффективность лечения ВИ определяет точное выявление возбудителя и назначение этиотропной терапии. Хорошая приемлемость препарата, использование единой лекарственной формы для лечения кандидозной, бактериальной и трихомонадной инфекций будет идеальным вариантом терапии.

К наиболее безопасным местным препаратам, обладающим широким спектром активности и отсутствием тератогенного влияния на плод, относится препарат Нео-Пенотран Форте.

В своей практике мы использовали данный препарат для лечения ВИ у 56 беременных во II и III триместрах беременности со склонностью к рецидивирующим вагинитам и БВ. У данных пациенток применение антибиотиков, обладающих большим количеством противопоказаний, не рекомендуется, необходим хорошо переносимый, эффективный препарат, не имеющий противопоказаний к применению при беременности.

Нео-Пенотран Форте представляет собой комбинацию двух эффективных стандартных препаратов, широко используемых для лечения смешанных вагинитов: метронидазола в дозе 750 мг и миконазола нитрата в дозе 200 мг.

Метронидазол – antimicrobный препарат широкого спектра действия с высокой активностью в отношении *Trichomonas*, *Giardia*, *Entamoeba histolytica*, а также в

отношении облигатных анаэробных бактерий (споро- и неспорообразующих). Метронидазол в акушерстве и гинекологии применяется давно, но и в настоящее время большинство возбудителей ВИ к нему высокочувствительны. Препарат оказывает бактерицидное действие в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Метронидазол не активен в отношении аэробных бактерий и грибов. Однако препарат Нео-Пенотран имеет в своем составе миконазола нитрат, который подавляет рост дерматомицетов, дрожжей и других патогенных грибов. Кроме того, миконазола нитрат оказывает бактерицидное действие на некоторые грамположительные бактерии путем ингибирования биосинтеза эргостерола, необходимого компонента оболочки и плазматических мембран грибов и некоторых бактерий. Миконазола нитрат при вагинальном назначении не определяется в плазме крови, что указывает на его исключительно местное действие.

Большинство обследованных нами женщин практически не предъявляли жалоб, только 12 (21,4%) пациенток жаловались на рецидивирующие выделения из влагалища с неприятным запахом. Таким образом, у большинства пациенток ВИ протекала бессимптомно и была выявлена лишь при обследовании. Средний возраст беременных составил  $27,2 \pm 2,9$  года. Средний возраст менархе –  $13,2 \pm 1,5$  года. Гинекологический анамнез был отягощенным у большинства пациенток: хронический эндометрит – у 21 (37,5%), хронический сальпингоофорит – у 8 (14,3%), эрозия шейки матки – у 23 (41,1%), генитальный герпес с периодическими обострениями до беременности – у 9 (16,1%), кондиломы влагалища – у 4 (7,1%), миома матки – у 4 (7,1%).

Анализ течения беременности был проведен у всех наблюдаемых женщин. Наиболее частым осложнением беременности до лечения ВИ была угроза прерывания – у 49 (87,5%) пациенток. Из них 20 (35,7%) женщин были госпитализированы в стационар для соответствующего лечения. Кроме этого, 18 (32,1%) беременным в связи с признаками истмико-цервикальной недостаточности планировалась ее коррекция или хирургическим способом, или путем введения акушерского пессария. Применение препарата Нео-Пенотран Форте в данной когорте пациенток было эффективным во всех случаях. В III триместре беременности признаки угрозы прерывания повторно возникли у 5 пациенток, получивших лечение. У 3 пациенток, у которых лечение было недостаточно эффективным, угроза прерывания беременности сохранялась в течение 4 нед. Рецидив ВИ в виде БВ наблюдался у 2 пациенток через 4 и 6 нед. соответственно.

Для диагностики ВИ мы использовали определение pH влагалища, исследование мазков, окрашенных по Граму, и молекулярно-генетическое исследование микрофлоры влагалища методом ПЦР в режиме реального времени (Фемофлор 16). У всех пациенток по результатам обследования были выявлены следующие нозологические формы ВИ: у 24 (42,9%) – БВ, у 10 (17,9%) – КВ, а у 22 (39,2%) – смешанная инфекция. Диагноз БВ устанавливали при наличии более  $10^4$  гз/мл облигатно-анаэробных

микроорганизмов в отделяемом из влагалища по данным ПЦР-исследования, присутствие «ключевых клеток» в мазке и pH влагалища  $>4,5$ . По результатам ПЦР-исследования чаще всего выявлялись *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.* у 23 (41,1%) женщин, *Sneathia spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Fusobacterium spp.* – у 7 (12,5%), *Mobiluncus spp.*, *Corynebacterium spp.* – у 6 (10,7%), *Peptostreptococcus spp.* – у 5 (8,9%), *Atopobium vaginae* – у 3 (5,2%), *Candida spp.* – у 12 (21,2%). Всем 56 женщинам был назначен препарат Нео-Пенотран Форте в течение 7 дней. После завершения курса лечения с целью оценки его эффективности также проводилось определение pH влагалища, исследование мазков, окрашенных по Граму, и молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР. У 53 (94,6%) женщин наступило клиническое и этиологическое излечение: отсутствие обильных выделений, полиморфной флоры, pH влагалища  $< 4,5$ , нормоценоз по данным молекулярно-генетического исследования методом ПЦР. У 3 (5,4%) пациенток не удалось достичь положительного эффекта лечения: по данным микроскопии, сохранялся высокий титр БВ-ассоциированных бактерий (во всех случаях *Gardnerella vaginalis*), отсутствовали морфотипы лактобацилл и сохранялись «ключевые» клетки, что потребовало продления курса терапии данным препаратом до 14 дней.

За время применения препарата Нео-Пенотран Форте отмечена его хорошая переносимость всеми женщинами, побочных эффектов выявлено не было. При лечении ВИ препаратом Нео-Пенотран Форте клиническое и этиологическое излечение наступило практически у всех пациенток, было отмечено быстрое купирование симптомов, удобство применения, отсутствие отрицательного влияния и развития побочных реакций. Приведенные результаты показывают, что использованный препарат можно считать эффективным средством в отношении условно-патогенной и смешанной флоры, в т. ч. грибов рода *Candida*, и рекомендовать его к использованию в акушерской практике.

Высокая эффективность и безопасность препарата Нео-Пенотран Форте была продемонстрирована во многих клинических исследованиях; препарат разрешен к использованию во II и III триместрах беременности [15, 19–21]. При стандартной схеме лечения 1 вагинальный суппозиторий вводится во влагалище на ночь в течение 7 дней. В случаях рецидивирующей инфекции и при формах заболевания, резистентных к другим видам лечения, срок лечения может быть продлен до 14 дней.

По данным различных авторов, эффективность препарата Нео-Пенотран Форте в отношении БВ составляет 89,5–95,2%, КВ – 86,4–97,6%, трихомониаза – 80–86,4% [19–21].

Российские исследователи продемонстрировали высокую эффективность применения в гинекологической практике нового препарата Нео-Пенотран Форте Л [22, 23]. Данный препарат содержит анестетик – лидокаин, который обладает быстрым обезболивающим действием, что особенно востребовано при ярко выраженных симптомах зуда, жжения и боли при ВИ. Препарат используют при лечении БВ, острых вагинитов различной, в т. ч. смешанной, этиологии, перед хирургическими вмешательствами в качестве санации и местного обезболивания у небеременных. Было показано, что применение Нео-Пенотран Форте Л при подготовке к оперативному лечению у пациенток с инфекционно-воспалительными заболеваниями женских половых органов способствовало нормализации влагалищной флоры и эффективному восстановлению эпителия стенок влагалища после хирургических вмешательств [22].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успешное лечение ВИ при беременности зависит от правильной диагностики и патогенетически обоснованной терапии, что в дальнейшем позволит избежать неблагоприятных акушерских и неонатальных исходов.

Суммируя данные исследований, можно сделать вывод, что применение влагалищных суппозитория Нео-Пенотран Форте при беременности является высокоэффективным и безопасным методом терапии ВИ, в т. ч. у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью и рецидивирующими вагинитами различной этиологии. Препарат Нео-Пенотран Форте можно назначать при обнаружении начальных клинических проявлений ВИ вне зависимости от вида возбудителя и формы инфекции (моно- или смешанной), поскольку нет необходимости дожидаться результатов микробиологического исследования для подбора этиотропного лечения. С учетом полученных данных препарат может быть рекомендован к применению в комплексе лечебных мероприятий у беременных с различными клиническими вариантами ВИ с целью элиминации возбудителей заболевания и профилактики осложнений гестации.



Поступила / Received 22.07.2019  
Отрецензирована / Review 21.08.2019  
Принята в печать / Accepted 25.08.2019

## Список литературы

1. Van de Wijgert J.H.H.M., Jaspers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Res Microbiol.* 2017;168(9-10):859-864. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.003.
2. Martin D.H. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. *Am. J. Med. Sci.* 2012;343(1):2-9. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31823ea228.
3. Donati L., Di Vico A., Nucci M., Quagliozzi L., Spagnuolo T., Labianca A., Bracaglia M., Ianniello F., Caruso A., Paradisi G. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch. Gynecology Obstetrics.* 2010;281(4):589-600. doi: 10.1007/s00404-009-1318-3.
4. Межевитнинова Е.А., Абакарова П.Р., Бровкина Т.В., Погосян Ш.М., Хлебкова Ю.С. Генитальные инфекции и локальные препараты комплексного действия (опыт применения). *Гинекология.* 2014;16(5):43-47. Режим доступа: <http://gynecology.orscience.ru/upload/iblock/6ea/6ea81fffb96087c4af1537a0f843d9e5.pdf>.
5. Brabant G. Bacterial vaginosis and spontaneous preterm birth. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016;45(10):1247-1260. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.09.014.
6. Tempera G., Furneri P.M. Management of aerobic vaginitis. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010;70(4):244-249. doi: 10.1159/000314013.
7. Ventolini G. Progresses in vaginal microflora physiology and implications for bacterial vaginosis and candidiasis. *Womens Health (Lond).* 2016;12(3):283-291. doi: 10.2217/whw.16.5.

8. Карапетян Т.Э., Муравьева В.В., Анкирская А.С. Аэробные вагиниты и беременность. *Акушерство и гинекология*. 2013;(4):25-28. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Aerobnye-vaginity-i-beremennost.html>.
9. Genovese C., Corsello S., Nicolosi D., Aidala V., Falcidia E., Tempera G. Alterations of the vaginal microbiota in the third trimester of pregnancy and pPROM. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(16):3336-43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alterations+of+the+vaginal+microbiota+in+the+third+trimester+of+pregnancy+and+pPROM>.
10. You Y.A., Yoo J.Y., Kwon E.J., Kim Y.J. Blood Microbial Communities During Pregnancy Are Associated With Preterm Birth. *Front Microbiol*. 2019;10:1122. doi: 10.3389/fmicb.2019.01122. doi: 10.3389/fmicb.2019.01122.
11. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н., Гамирова Е.В., Довлетханова Э.Р., Душкина Е.А., Байрамова Г.Р., Трофимов Д.Ю., Донников А.Е. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*. 2012;(7):59-67. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Sovremennye-podhody-k-vyboru-preparata-lokalnogo-deistviya-v-terapii-bakterialnogo-vaginoza.html>.
12. Nelson D.B., Rockwell L.C., Prioleau M.D., Goetzl L. The role of the bacterial microbiota on reproductive and pregnancy health. *Anaerobe*. 2016;42:67-73. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.09.001.
13. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз. Новая парадигма. *Акушерство и гинекология*. 2016;(4):133-139. doi: 10.18565/aig.2016.4.133-139.
14. Haahr T., Ersboll A.S., Karlens M.A., Svare J., Sneider K., Hee L., Weile L.K., Ziobrowska-Bech A., Østergaard C., Jensen J.S., Helmg R.B., Ulbjerg N. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery – a clinical recommendation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(8):850-860. doi: 10.1111/aogs.12933.
15. Бицадзе В.О., Радецкая Л.С. Опыт применения местного комбинированного препарата, содержащего метронидазол и миконазол, для лечения бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита у беременных. *Гинекология*. 2016;18(6):56-60. Режим доступа: [http://gynecology.orscience.ru/archive/2016/opyt-primeneniya-mestnogo-kombinirovannogo-preparata-soderzhashchego-metronidazol-i-mikonazol-dlya-l\\_45/](http://gynecology.orscience.ru/archive/2016/opyt-primeneniya-mestnogo-kombinirovannogo-preparata-soderzhashchego-metronidazol-i-mikonazol-dlya-l_45/)
16. Тихомиров А.Л. Бактериальный вагиноз. Всегда ли и только ли антибиотики? *Consilium Medicum*. 2011;13(6):45-49. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20228045>.
17. Larsson P.G., Brandsborg E., Forsum U., Pendharkar S., Andersen K.K., Nasic S., Hammarström L., Marcotte H. Extended antimicrobial treatment of bacterial vaginosis combined with human lactobacilli to find the best treatment and minimize the risk of relapses. *BMC Infect Dis*. 2011;19(11):223. doi: 10.1186/1471-2334-11-223.
18. Kovachev S., Vatcheva-Dobrevsky R., Kovacheva-Aleksandrova M. Short-term combined 5-nitroimidazole treatment in vaginal dysbacteriosis with dominant anaerobic species. *Akush Ginekolog (Sofia)*. 2011;50(3):30-36. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Short++term+combined+5-nitroimidazole+term+in+vaginal+dysbacteriosis+with+dominant+anaerobic+species>.
19. Ozyurt E., Toykulyeva M.B., Danilyans I.L., Morton O., Bakir G. Efficacy of 7-day treatment with metronidazole + miconazole (Neo-Penotran®) – a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections. *Int. J. Gynec. Obstet*. 2001;74(1):35-43. doi: 10.1016/S0020-7292(01)00388-5.
20. Бадикова Н.С., Кира Е.Ф. Эффективная и безопасная монотерапия интравагинальными суппозиториями Нео-Пенотран Форте и Вагинорм С. *Медицинский вестник Юга России*. 2014;(2):30-33. doi: 10.21886/2219-8075-2014-2-30-33.
21. Минаев Н.Н., Провоторова Т.В. Отдаленные результаты применения препарата Нео-Пенотран Форте для лечения пациенток с бактериальным вагинозом. *Молодой ученый*. 2015;6(86):283-287. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23172182>.
22. Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М. Нео-Пенотран Форте Л – скорая помощь перед оперативным лечением. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;(50):12-14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25410944>.
23. Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М., Венедиктова М.Г. Результаты исследования эффективности и безопасности Нео-Пенотран Форте Л. *Фарматека*. 2016;3(316):54-56. Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Rezultaty-issledovaniya-effektivnosti-i-bezopasnosti-Neo-penotran-Forte-L.html>.

## References

1. Van de Wijgert J.H.H.M., Jaspers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Res Microbiol*. 2017;168(9-10):859-864. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.003.
2. Martin D.H. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. *Am. J. Med. Sci*. 2012;343(1):2-9. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318233ea228.
3. Donati L., Di Vico A., Nucci M., Quagliozi L., Spagnuolo T., Labianca A., Bracaglia M., Ianniello F., Caruso A., Paradisi G. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch. Gynecology Obstetrics*. 2010;281(4):589-600. doi: 10.1007/s00404-009-1318-3.
4. Mezhevitanova E.A., Abakarova P.R., Brovkina T.V., Poghosyan Sh.M., Khelebkova Yu.S. Genital infections and local medications of complex use (application experiences). *Ginekologiya = Gynecology*. 2014;16(5):43-47. (In Russ.) Available at: <http://gynecology.orscience.ru/upload/iblock/6ea/6ea81fffb96087c4af1537a0f843d9e5.pdf>.
5. Brabant G. Bacterial vaginosis and spontaneous preterm birth. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(10):1247-1260. doi: 10.1016/j.jgy.2016.09.014.
6. Tempera G., Furneri P.M. Management of aerobic vaginitis. *Gynecol. Obstet. Invest*. 2010;70(4):244-249. doi: 10.1159/000314013.
7. Ventolini G. Progresses in vaginal microflora physiology and implications for bacterial vaginosis and candidiasis. *Womens Health (Lond)*. 2016;12(3):283-291. doi: 10.2217/wh.16.5.
8. Карапетян Т.Э., Муравьева В.В., Анкирская А.С. Аэробный вагинит и беременность. *Акушерство и гинекология*. 2013;(4):25-28. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Aerobnye-vaginity-i-beremennost.html>.
9. Genovese C., Corsello S., Nicolosi D., Aidala V., Falcidia E., Tempera G. Alterations of the vaginal microbiota in the third trimester of pregnancy and pPROM. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(16):3336-43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alterations+of+the+vaginal+microbiota+in+the+third+trimester+of+pregnancy+and+pPROM>.
10. You Y.A., Yoo J.Y., Kwon E.J., Kim Y.J. Blood Microbial Communities During Pregnancy Are Associated With Preterm Birth. *Front Microbiol*. 2019;10:1122. doi: 10.3389/fmicb.2019.01122. doi: 10.3389/fmicb.2019.01122.
11. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н., Гамирова Е.В., Довлетханова Э.Р., Душкина Е.А., Байрамова Г.Р., Трофимов Д.Ю., Донников А.Е. Modern approaches to the choice of locally applied drug in the therapy of bacterial vaginosis. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2012;(7):59-67. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Sovremennye-podhody-k-vyboru-preparata-lokalnogo-deistviya-v-terapii-bakterialnogo-vaginoza.html>.
12. Nelson D.B., Rockwell L.C., Prioleau M.D., Goetzl L. The role of the bacterial microbiota on reproductive and pregnancy health. *Anaerobe*. 2016;42:67-73. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.09.001.
13. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз: Новая парадигма. *Акушерство и гинекология = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(4):133-139. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2016.4.133-139.
14. Haahr T., Ersboll A.S., Karlens M.A., Svare J., Sneider K., Hee L., Weile L.K., Ziobrowska-Bech A., Østergaard C., Jensen J.S., Helmg R.B., Ulbjerg N. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery – a clinical recommendation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(8):850-860. doi: 10.1111/aogs.12933.
15. Bitsadze V.O., Radetskaya L.S. Experience of using the local combination product containing miconazole and metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in pregnant women. *Ginekologiya = Gynecology*. 2016;18(6):56-60. (In Russ.) Available at: [http://gynecology.orscience.ru/archive/2016/opyt-primeneniya-mestnogo-kombinirovannogo-preparata-soderzhashchego-metronidazol-i-mikonazol-dlya-l\\_45/](http://gynecology.orscience.ru/archive/2016/opyt-primeneniya-mestnogo-kombinirovannogo-preparata-soderzhashchego-metronidazol-i-mikonazol-dlya-l_45/)
16. Tikhomirov A.L. Bacterial vaginosis. Do you really need antibiotics always and only? *Consilium Medicum*. 2011;13(6):45-49. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20228045>.
17. Larsson P.G., Brandsborg E., Forsum U., Pendharkar S., Andersen K.K., Nasic S., Hammarström L., Marcotte H. Extended antimicrobial treatment of bacterial vaginosis combined with human lactobacilli to find the best treatment and minimize the risk of relapses. *BMC Infect Dis*. 2011;19(11):223. doi: 10.1186/1471-2334-11-223.
18. Kovachev S., Vatcheva-Dobrevsky R., Kovacheva-Aleksandrova M. Short-term combined 5-nitroimidazole treatment in vaginal dysbacteriosis with dominant anaerobic species. *Akush Ginekolog (Sofia)*. 2011;50(3):30-36. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Short++term+combined+5-nitroimidazole+term+in+vaginal+dysbacteriosis+with+dominant+anaerobic+species>.
19. Ozyurt E., Toykulyeva M.B., Danilyans I.L., Morton O., Bakir G. Efficacy of 7-day treatment with metronidazole + miconazole (Neo-Penotran®) – a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections. *Int. J. Gynec. Obstet*. 2001;74(1):35-43. doi: 10.1016/S0020-7292(01)00388-5.
20. Бадикова Н.С., Кира Е.Ф. Эффективная и безопасная монотерапия интравагинальными суппозиториями Нео-Пенотран Форте и Вагинорм С. *Медицинский вестник Юга России = Medical Herald of the South of Russia*. 2014;(2):30-33. doi: 10.21886/2219-8075-2014-2-30-33.
21. Минаев Н.Н., Провоторова Т.В. Long-term results of the use of Neo-Penotran Forte to treat

- patients with bacterial vaginosis. *Molodoy uchenyy = Young Scientist*. 2015;6(86):283-287. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23172182>.
22. Dobrokhotova Yu.E., Ibragimova D.M., Neo-Penotran Forte L – a Pre-Operative Emergency Aid. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2015;(50):12-14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25410944>.
23. Dobrokhotova Yu.E., Ibragimova D.M., Venediktova M.G. Results of the evaluation of the efficacy and safety of Neo-Penotran Forte L. *Farmateka = Pharmateca*. 2016;3(316):54-56. (In Russ.) Available at: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Rezultaty-issledovaniya-effektivnosti-i-bezopasnosti-Neo-penotran-Forte-L.html>.

### Информация об авторах:

**Балушкина Анна Андреевна**, к.м.н., научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: [ann.balushkina@gmail.com](mailto:ann.balushkina@gmail.com)

**Тютюнник Виктор Леонидович**, д.м.н., профессор, заведующий 1-м акушерским физиологическим отделением, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: [tioutiounnik@mail.ru](mailto:tioutiounnik@mail.ru)

**Кан Наталья Енкиновна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: [kan-med@mail.ru](mailto:kan-med@mail.ru)

**Кокоева Диана Николаевна**, аспирант, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: [dikokoeva@mail.ru](mailto:dikokoeva@mail.ru)

### Information about the authors:

**Anna A. Balushkina**, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 4 Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia; e-mail: [ann.balushkina@gmail.com](mailto:ann.balushkina@gmail.com)

**Victor L. Tyutyunnik**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Obstetric Physiological Department, Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 4 Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia; e-mail: [tioutiounnik@mail.ru](mailto:tioutiounnik@mail.ru)

**Natal'ya E. Kan**, Dr. of Sci. (Med.), Chair for Obstetrics and Gynecology, Federal State Budget Institution «Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» Kulakov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 4 Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia; e-mail: [kan-med@mail.ru](mailto:kan-med@mail.ru)

**Diana N. Kokoeva**, a postgraduate student, Federal State Budget Institution «Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 4, Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia; e-mail: [dikokoeva@mail.ru](mailto:dikokoeva@mail.ru)

## Современные перспективы лечения генитального герпеса

**А.А. Хрянин**<sup>1,2</sup>, ORCID: ID 0000-0001-9248-8303, e-mail: khryanin@mail.ru

**О.В. Решетников**<sup>3</sup>, e-mail: reshetnikov\_ov@mail.ru

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

<sup>2</sup> Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов; 630108, Россия, Новосибирск, ул. Ленина, д. 55

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

### Резюме

Обзор посвящен клинико-эпидемиологическим характеристикам герпес-вирусной инфекции, в частности генитального герпеса. Представлены современные возможности лечения рецидивирующего генитального герпеса. Приведены основные механизмы действия ациклических нуклеозидов. Дана подробная характеристика валацикловира (Валвир).

**Ключевые слова:** герпес-вирусная инфекция, генитальный герпес, эпидемиология, лечение, ациклические нуклеозиды, Валвир

**Для цитирования:** Хрянин А.А., Решетников О.В. Современные перспективы лечения генитального герпеса. *Медицинский совет.* 2019;(13):80-84. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-80-84.

**Конфликт интересов:** Статья создана при поддержке ООО «Тева» Россия

## Modern prospects for treating genital herpes

**Alexey A. Khryanin**<sup>1,2</sup>, ORCID: ID 0000-0001-9248-8303, e-mail: khryanin@mail.ru

**Oleg V. Reshetnikov**<sup>3</sup>, e-mail: reshetnikov\_ov@mail.ru

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; Krasnyy Prospekt, 52, Novosibirsk, 630091, Russia

<sup>2</sup> Association of Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenerologists, Lenina ul., 55, Novosibirsk, 630108, Russia

<sup>3</sup> IIPM – Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk; Borisa Bogatkova ul., 175/1, Novosibirsk, 630089, Russia

### Abstract

The review focuses on the clinical and epidemiological characteristics of herpes viral infection, in particular genital herpes. The current treatment options for recurrent genital herpes are presented. The main mechanisms of action of acyclic nucleosides are presented. A detailed description of valaciclovir (Valvir) is given.

**Keywords:** herpes virus infection, genital herpes, epidemiology, treatment, acyclic nucleosides, Valvir

**For citation:** Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Modern prospects for treating genital herpes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(13):80-84. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-80-84.

**Conflict of interest:** The article was prepared with support from Teva LLC, Valovaya ul., 35, Moscow, 115054, Russia.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в инфекционной патологии все большее значение приобретают герпес-вирусы. Внимание, которое вирусологи и клиницисты проявляют в последние десятилетия к герпес-вирусным заболеваниям человека, связано с их значительной эпидемиологической ролью и социальной значимостью. Среди вирусных инфекций простой герпес занимает одно из ведущих мест в силу повсеместного распространения вирусов, многообразия клинических проявлений, как правило, хронического течения, а также различных путей передачи [1, 2].

Вирусы семейства *Herpesviridae* относятся к ДНК-содержащим вирусам, пожизненно персистирующим в организме хозяина. Эти патогенные микроорганизмы

широко распространены в популяции и вызывают разнообразные заболевания кожи, слизистых, глаз, центральной нервной системы и внутренних органов. В настоящее время известно 8 типов герпес-вирусов, из которых особый интерес представляют вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1 и ВПГ-2), поскольку они являются причиной возникновения орофациальных и генитальных герпетических поражений [1, 2].

ВПГ-1 и ВПГ-2 имеют чрезвычайно высокую степень гомологии геномов, а следовательно, и кодируемых ими соответствующих белков-антигенов. Поэтому большая часть антител у инфицированных ВПГ лиц перекрестно реагирует с обоими типами. Инфицирование ВПГ-1 не препятствует заражению человека ВПГ-2. Инфицирование ВПГ-2, как правило, приводит к более серьезным последствиям, чем инфицирование ВПГ-1 [1, 2].

Генитальный герпес (ГГ) – это заболевание половых органов, вызываемое ВПГ. В 80% случаев ГГ вызван ВПГ-2, в 20% – ВПГ-1 или их сочетанием. Вирус первого типа чаще вызывает самый первый эпизод ГГ. Повторные проявления ГГ практически всегда связаны с ВПГ-2. ГГ обычно поражает наружные половые органы, область промежности и заднего прохода и – реже – влагалище и шейку матки (вагинальный и цервикальный герпес). В тяжелых случаях инфекция может переходить на тело матки и ее придатки (маточные трубы и яичники) [1, 2].

Основной путь передачи ГГ – половой. Вирус передается как при обычных генитальных контактах (чаще ВПГ-2), так и при оральном (ВПГ-1) и анальном сексе (ВПГ-2). Заражение возможно при отсутствии у полового партнера каких-либо проявлений заболевания более чем в 50% случаев. Бытовой путь инфицирования (например, через предметы личной гигиены) при ГГ встречается редко. Как правило, возможность инфицирования значительно выше, если имеются клинические проявления герпеса или повреждения кожи и слизистой оболочки. При этом общая вероятность заразиться от инфицированного партнера-мужчины для женщины составляет около 17% [1, 2]. ГГ чаще болеют женщины, подверженные одному или нескольким факторам риска, включая:

- Иммунодефицитные состояния организма (хронические стрессы, заболевания, массивное лечение антибиотиками, кортикостероидами и цитостатиками, лучевая терапия, сахарный диабет, авитаминоз), снижение иммунитета.
- Промискуитетные связи.
- Незащищенные половые контакты.

ВПГ является не транзиторным возбудителем, а хронически персистирующей инфекцией человека. Латентное состояние ВПГ в паравертебральных ганглиях обеспечивает его защиту от иммунной системы и противовирусных средств в неактивной форме. За счет системного действия ВПГ с высокой тропностью к клеткам эпителиоидного ряда, нервной и лимфопролиферативной систем возможно развитие патологического процесса в различных органах. Наличие более 123 антигенных групп различных штаммов ВПГ обуславливает возможность реинфицирования более вирулентными типами инфекции (в том числе при половых контактах) [1, 2].

Возможные проявления и осложнения ВПГ у женщин: выкидыши, мертворождение, врожденные герпес-вирусные инфекции, первичный герпес новорожденных, неудачи экстракорпорального оплодотворения, осложнения течения беременности (угроза выкидыша, многоводие, маловодие, преэклампсия и др.) и послеродового периода (по данным Марченко Л.А., Лушковой И.П., 2006). Так, по данным официальной статистики, герпес новорожденных встречается в США 1 случай на 25 000 родов, а в Великобритании – 1 случай на 60 000 родов [3]. Возможные механизмы негативного действия герпес-вирусной инфекции заключаются при первичном герпесе в прямом трансплацентарном цитопатическом действии ВПГ на плод, а при рецидивах инфекции – в опосредованном иммунопатологическом воздействии посредством циркулирующих иммунных комплексов.

По данным первой глобальной оценки распространенности (общее количество случаев) и частоты (количество новых случаев) ВПГ, более чем полмиллиарда людей в мире инфицированы ВПГ-2, который вызывает большинство случаев ГГ, и зафиксировано приблизительно 24 млн новых случаев в год (табл.) [1].

● **Таблица.** Общее число носителей ВПГ-2 в мире в миллионах (в скобках – их доля среди населения в процентах) [1]

● **Table.** The total number of people who are living with HSV-2 worldwide, in millions (in brackets - % of total population) [1]

Возраст (годы)	Женщины	Мужчины	Оба пола
15–19	25,8 (9,0)	14,6 (4,8)	40,4 (6,9)
20–24	39,4 (15,1)	24,1 (8,8)	63,5 (11,9)
25–29	46,5 (19,0)	30,5 (12,0)	77,1 (15,4)
30–34	51,5 (21,4)	36,1 (14,6)	87,6 (18,0)
35–39	52,9 (23,8)	38,8 (17,1)	91,8 (20,3)
40–44	50,8 (25,9)	38,8 (19,4)	89,6 (22,6)
45–49	47,9 (27,7)	37,8 (21,5)	85,6 (24,6)
Всего	314,8 (19,4)	220,7 (13,1)	535,5(16,2)

По данным CDC (США), распространенность ВПГ-2 почти в два раза выше среди женщин (20,9%), чем среди мужчин (11,5%). ГГ, вызываемый ВПГ-2, рецидивирует у 90% инфицированных пациентов. Средняя частота рецидивов при ГГ, вызванном ВПГ-2, составляет 0,3–0,4 в месяц, а при ГГ, вызванном ВПГ-1, средняя частота рецидивов – 0,09 в месяц [3, 4].

Обязательная регистрация ГГ была введена в Российской Федерации в 1993 г. Исходя из данных официальной статистики, заболеваемость ГГ в Российской Федерации имеет стабильную тенденцию к постоянному увеличению. Так, за период с 1993 по 2013 г. число случаев возросло в 2,9 раза (с 7,4 до 21,7 на 100 тыс. населения).

Оценить истинную распространенность ГГ на основании клинических данных невозможно, учитывая его частое бессимптомное течение и большое число нераспознанных случаев заболевания. В связи с этим большее значение имеют результаты сероэпидемиологических исследований с использованием типоспецифических методов, позволяющих дифференцировать вирусы двух типов. К сожалению, крупномасштабные популяционные сероэпидемиологические исследования по распространенности ВПГ в России были единичными.

В одном из таких популяционных исследований была изучена серораспространенность ВПГ-2 в трех регионах Сибири [2]. Распространенность антител к ВПГ-2 у взрослого населения Новосибирска составила 21%, будучи выше у женщин по сравнению с мужчинами (26 и 17% соответственно,  $p < 0,05$ ). При анализе возрастных характеристик обследованных оказалось, что общая частота выявления антител к ВПГ-2 увеличивалась пропорционально возрасту (*р.с.*) [2].

● **Рисунок.** Частота выявления антител к ВПГ-2 в зависимости от пола и возраста в трех обследованных группах населения Сибири (в %) [2]

● **Figure.** The frequency of detection of antibodies to HSV-2, depending on gender and age in the three examined populations of Siberia (in%)



Важно отметить, что, кроме влияния на общее здоровье человека, носительство ВПГ-2 значительно снижает качество жизни (включая возникающие психосексуальные расстройства, а в 10% случаев высокий уровень депрессии и суицидальные попытки) и опосредованно негативно влияет на репродуктивную систему.

Нарушения психосексуальной сферы пациентов наблюдаются в 84% и вызваны негативным восприятием сексуальных отношений из-за опасения инфицировать партнера; возможной триггерной ролью половых контактов в возникновении рецидивов; болезненностью сексуальных контактов во время обострений. Из-за опасений триггерного влияния полового акта на экацербацию процесса 5% больных полностью отказываются от половых отношений (Lvov A.N. et al., 2003).

На рубеже XX–XXI вв. с легкой руки врачей и средств массовой информации (СМИ) диагноз «простой герпес гениталий» стал социальным клеймом, сформировав в обществе герпесофобии. По определению профессора Кармен Радеки (США), социальное клеймо – это состояние или заболевание, когда происходит резкое самообесценивание личности, приводящее к конфронтации с другими членами общества.

Необходимо изменение направленности общедоступной информации в сторону положительной и достоверной: в СМИ не должно быть сведений о том, что генитальной формой простого герпеса болеют люди, ведущие беспорядочную половую жизнь.

Требуется повышение квалификации врачей в отношении консультирования пациентов, страдающих простым герпесом гениталий. Пациенты должны знать, что ГГ поддается лечению, а современные лекарственные средства позволяют не только купировать обострения, но и контролировать число рецидивов.

Несомненно, что лечение больных ГГ, особенно хронических рецидивирующих форм, представляет значительные методические и практические трудности. Это объясняется пожизненной персистенцией ВПГ в организме, развитием иммунодефицитного состояния, обусловленного недостаточностью различных звеньев иммунной

системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма.

Препаратами первого выбора для лечения острых и рецидивирующих форм ВПГ-2 являются ациклические нуклеозиды. Это группа лекарственных средств, блокирующих размножение ВПГ 1-го и 2-го типов. Нуклеозиды целенаправленно воздействуют на процесс размножения вируса, проникая только в пораженную клетку и не затрагивая здоровую. Благодаря высокому сродству по химической структуре с естественными компонентами клетки, которые вирус использует для воспроизведения, ациклические нуклеозиды встраиваются в ДНК вируса, нарушая тем самым процесс его репликации [4–7].

Хорошо изученным с точки зрения доказательной медицины и широко применяемым из препаратов этой группы является Валвир (валацикловир) – ациклический нуклеозид второго поколения, который представляет собой L-валиновый эфир ацикловира. При пероральном применении достигается высокий уровень всасывания ацикловира из желудочно-кишечного тракта, повышается его биодоступность в 2–3 раза по сравнению с ацикловиrom<sup>1</sup>. Валвир способствует высокой приверженности пациентов терапии за счет более простого режима приема и при высоких показателях эффективности обладает хорошим профилем безопасности и переносимости [4–7].

Какие существуют в настоящее время современные возможности лечения герпес-вирусной инфекции?

1. Эпизодическая терапия, которая применяется с целью сокращения периода клинических проявлений ГГ.
2. Супрессивная терапия в течение 6–12 месяцев, при которой уменьшается частота рецидивов и вероятность передачи инфекции здоровым половым партнерам.
3. Местная симптоматическая терапия.

Для того чтобы эпизодическая терапия ГГ оказалась успешной, ее следует начинать в течение первых часов после появления высыпаний, а лучше в продромальном периоде, предшествующем их появлению. При рецидивах ВПГ наиболее верным считается назначение препарата Валвир в продромальном периоде или сразу же после появления первых симптомов заболевания [8]. Для этого у пациента всегда с собой должны быть противовирусные препараты или рецепты для их получения.

Показаниями для супрессивной терапии ГГ являются: тяжелое течение с частыми обострениями (>6 в год), отсутствие продромального периода, особые обстоятельства (отпуск, свадьба и т.п.), во время иммуносупрессивной терапии, при психосексуальных расстройствах и во избежание риска передачи (дискордантные пары). Супрессивная терапия ГГ может продолжаться около 6–12 месяцев [4–7].

При первичном ГГ рекомендуется Валвир (валацикловир) по 500 мг 2 раза в сутки 10 дней. При рецидивах ГГ и для купирования острых проявлений рекомендуют Валвир (валацикловир) по 500 мг 2 раза в сутки 3 или 5 дней<sup>2</sup> [4–6].

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Валвир.

<sup>2</sup> Там же.

Важно помнить, что наиболее эффективно назначать валацикловир в продромальном периоде или при появлении первых симптомов заболевания, т.е. пощипывании, зуде, жжении [7]. Как правило, у пациентов с сохраненным иммунитетом для супрессивной терапии ВПГ рекомендуют проводить терапию валацикловиром по 500 мг 1 раз в сутки, а у пациентов с иммунодефицитом – 500 мг 2 раза в сутки [4–7]. Таким образом, можно заключить, что валацикловир имеет длительный опыт применения в отечественной и зарубежной клинической практике, многочисленные исследования по эффективности и безопасности и является одним из самых часто назначаемых среди противовирусных препаратов [6, 8]. Препарат обладает высокой противовирусной активностью против ВПГ-1 и ВПГ-2 и может применяться как для лечения рецидива герпеса (эпизодическая терапия), так и для предупреждения рецидивов инфекции (супрессивная терапия)<sup>3</sup>. Пролонгированная терапия имеет первостепенное значение как для адекватного контроля рецидивов инфекции, так и в качестве профилактики передачи ГГ половым партнерам. Отсутствие рецидивов инфекции на фоне приема препарата способствует существенному снижению психоэмоциональных переживаний по поводу заболевания, психологической реабилитации пациентов и значительному повышению качества жизни. Однако длительная противовирусная терапия оригинальным валацикловиром является высокочувствительной, и часто больные не могут применять ее по экономическим причинам. В связи с этим линейка дженериков оригинального препарата постоянно пополняется новыми воспроизведенными препаратами. Снижение стоимости терапии повышает ее доступность, а следовательно, и приверженность пациентов к лечению.

Кроме того, возможна длительная супрессивная терапия, при которой сроки лечения не ограничены временем, но не менее 6 месяцев.

Как известно, супрессивная терапия ГГ препятствует возникновению рецидивов и снижает риск передачи ВПГ неинфицированному партнеру. Стратегия супрессивной терапии валацикловиром направлена на предупреждение передачи ВПГ в дискордантных парах. Так, Corey с соавт. в 2004 г. провели масштабное исследование среди 1484 иммунокомпетентных гетеросексуальных моногамных дискордантных по ВПГ парах и установили, что риск передачи вируса от манифестных партнеров восприимчивым партнерам был на 75% ниже в группе пациентов, получавших валацикловир (500 мг 1 раз в день), по сравнению с теми, кто получал плацебо.

В последние годы валацикловир используется в лечении беременных, хотя препарат пока еще внесен в клинические рекомендации для противовирусного лечения у беременных женщин, поскольку имеются ограниченные данные о его применении при беременности. Таким образом, препарат следует применять при беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. Однако в настоящее время продолжается изучение применения валацикловира у данной категории пациенток.

У детей для терапии ВПГ препарат одобрен с 12 лет<sup>4</sup>.

Имеются данные клинических исследований, демонстрирующие сопоставимую эффективность валацикловира и ацикловира во время беременности при подавлении рецидивирующего ГГ [9, 10]. При этом препарат, согласно инструкции, следует применять при беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери превосходит потенциальный риск для плода<sup>5</sup>.

Таким образом, современные тактические подходы в отношении ГГ включают терапию первичной герпетической инфекции; рецидива инфекции (обычная/импульсная) и профилактическую (эпизодическая/супрессивная). При управляемом вирусном процессе минимизируется вероятность развития рецидивов. Отсутствие рецидивов ГГ способствует постепенной психологической реабилитации пациентов и их адаптации к нормальной жизни (Lvov A.N. et al., 2003).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая распространенность инфицирования населения ВПГ-2 требует широкого внедрения программ профилактики и лечения этой инфекции. Препаратами первой линии терапии обострений простого герпеса и профилактики его рецидивов являются ациклические синтетические нуклеозиды. Подходы к выбору схемы лечения должны базироваться на частоте обострений инфекции, а не на локализации высыпаний. Согласно принципам рациональной терапии обострений ГГ, необходимо как можно более раннее начало лечения (наилучший эффект при начале лечения в первые 24 часа) при ГГ и адекватный объем лечения (соблюдение доз препаратов, кратности и длительности их назначения).



Поступила / Received 07.06.2019  
Отрецензирована / Review 25.06.2019  
Принята в печать / Accepted 01.07.2019  
VALV-RU-00165-DOK

<sup>3</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Валвир.

<sup>4</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Валвир.

<sup>5</sup> Там же.

## Список литературы

1. Looker K.J., Garnett G.P., Schmid G.P. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection. *Bull World Health Organ.* 2008;86:805-812.
2. Хрянин А.А., Решетников О.В., Кандрушина М.П. Многолетние тенденции в распространении вируса простого герпеса в популяции Сибири. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2010;(5):96-101.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR.* 2015. Available at: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf>.
4. Горячкина М.В., Белоусова Т.А. Эпизодическая и супрессивная терапия простого герпеса ациклическими нуклеозидными. *Клиническая дерматология и венерология.* 2014;(4):68-74.
5. Орлов Е.В., Котельникова Е.В., Васильев-Ступальский Е.А., Мударисов Р.М., Певзнер Н.Ю.

- Генитальный герпес: эффективность противовирусной терапии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;(3):40-45. doi: 10.17116/klinderma201514340-45.
- Халдин А.А., Гилядов А.Д., Быханова О.Н., Исаева Д.Р. Воспроизведенные ациклические синтетические нуклеозиды в этиотропной терапии рецидивов простого герпеса. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014;(2):79-83.
  - Клинические рекомендации по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Российское общество дерматологов и венерологов и косметологов. 2012. Режим доступа: [https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/klinicheskie\\_rekomendacii\\_zppp.pdf](https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/klinicheskie_rekomendacii_zppp.pdf).
  - Ipsos Comcon, исследование Prindex «Мониторинг назначений лекарственных препаратов», осенняя волна, 2018. Available at: <https://www.ipsos.com/ru-kz/rynok-naznacheniy-lekarstvennykh-preparatov-itogi-2018-goda>.
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Acyclovir versus valacyclovir for herpes virus in children and pregnant women: a review of the clinical evidence and guidelines. CADT Rapid Response Reports. 2014. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25411683>.
  - Hollier L.M., Wendel G.D. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal herpes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD004946.

## References

- Looker K.J., Garnett G.P., Schmid G.P. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection. *Bull World Health Organ*. 2008;86(10):805-812. doi: 10.2471/blt.07.046128.
- Khryanin A.A., Reshetnikov O.V., Kandrushina M.P. Long-term trends in the prevalence rate of the herpes simplex virus in the siberian population. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2010;(5):96-101. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15318354>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR. 2015. Available at: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf>.
- Goryachkina M.V., Belousova T.A. Episodic and suppressive therapy of herpes simplex using acyclic nucleosides. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2014;(4):68-74. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2014/4/031997-28492014413>.
- Orlov E.V., Kotelnikova E.V., Vasil'yev-Stupal'skiy E.A., Mudarisov R.M., Pevzner N.J. Genital herpes: efficacy of antiviral therapy. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2015;(3):40-45. (In Russ.) doi: 10.17116/klinderma201514340-45.
- Khaldin A.A., Giliadov A.D., Bykhanova O.N., Isaeva D.R. Generic synthetic acyclic nucleosides in causal treatment of herpes simplex relapses. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2014;(2):79-83. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2014/2/031997-28492014214/annotation>.
- Clinical guidelines for the management of patients with sexually transmitted infections and urogenital infections. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. 2012. (In Russ.) Available at: [https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/klinicheskie\\_rekomendacii\\_zppp.pdf](https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/klinicheskie_rekomendacii_zppp.pdf).
- Ipsos Comcon, survey Prindex «Drug Prescription Monitoring», Autumn Wave, 2018. (In Russ.) Available at: <https://www.ipsos.com/ru-kz/rynok-naznacheniy-lekarstvennykh-preparatov-itogi-2018-goda>.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Acyclovir versus valacyclovir for herpes virus in children and pregnant women: a review of the clinical evidence and guidelines. CADT Rapid Response Reports. 2014. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25411683>.
- Hollier L.M., Wendel G.D. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal herpes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD004946. doi: 10.1002/14651858.CD004946.pub2.

### Информация об авторах:

**Хрянин Алексей Алексеевич**, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: khryanin@mail.ru

**Решетников Олег Вадимович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; e-mail: reshetnikov\_ov@mail.ru

### Information about the authors:

**Khryanin Aleksey Alekseevich**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Dermatovenerology and Cosmetology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: khryanin@mail.ru

**Reshetnikov Oleg Vadimovich**, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Institution of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal State Budgetary Research Institution «Federal Research Center «Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»; e-mail: reshetnikov\_ov@mail.ru

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

Статья создана при поддержке ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться:  
ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 (495) 644 22 34, факс +7 (495) 644 22 35

# Остроконечные кондиломы. Официальная статистика, клинические проявления и эффективность терапии

**А.А. Олина**<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0001-9101-7569, e-mail: olina29@mail.ru  
**Е.В. Ширинкина**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0001-7801-0602, e-mail: echirinkina@yahoo.com  
**Т.А. Метелева**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-1448-1840, ta.meteleva@mail.ru  
**Т.П. Шевлюкова**<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-7019-6630, e-mail: tata21.01@mail.ru

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

<sup>2</sup> Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

<sup>3</sup> Тюменский государственный медицинский университет; 352048, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

## Резюме

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) является одной из наиболее распространенных в настоящее время. Высокому риску инфицирования подвержены женщины молодого возраста. Контагиозность вируса достигает 80%. ПВИ является причиной рака шейки матки. Генитальные кондиломы – один из наиболее часто встречающихся клинических проявлений ПВИ, распространенность составляет 120–150 на 100 тыс. населения. Целью исследования была оценка частоты встречаемости остроконечных кондилом вульвы и влагалища по данным официальных статистических форм и клинической практики. Статистические формы не отражают точной картины распространенности ПВИ в связи с особенностями учета. По данным клинического наблюдения, признаки ПВИ выявлены у 23,3% студенток, проходивших периодический медицинский осмотр, и у 10,1% пациенток, обратившихся к гинекологу с жалобами. Инозин пранобекс – наиболее изученный системный иммуномодулятор, используемый для элиминации ВПЧ: эффективность монотерапии, по данным неинтервенционного открытого одноцентрового исследования, составила 66,9%, что характеризует инозин пранобекс как препарат первой линии.

**Ключевые слова:** остроконечные кондиломы, ВПЧ, вирус папилломы человека, папилломавирусная инфекция, вульва, влагалище, инозин пранобекс

**Для цитирования:** Олина А.А., Ширинкина Е.В., Метелева Т.А., Шевлюкова Т.П. Остроконечные кондиломы. Официальная статистика, клинические проявления и эффективность терапии. *Медицинский совет*. 2019;(13):86-92. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-86-92.

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

# Genital warts. Official statistics, clinical manifestations and effectiveness of therapy

**Anna A. Olina**<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0001-9101-7569, e-mail: olina29@mail.ru  
**Elena V. Shirinkina**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0001-7801-0602, e-mail: echirinkina@yahoo.com  
**Tatiana A. Meteleva**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-1448-1840, ta.meteleva@mail.ru  
**Tatiana P. Shevlyukova**<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-7019-6630, e-mail: tata21.01@mail.ru

<sup>1</sup> Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductionology; 3, Mendeleevskaya Linia, St. Petersburg, 199034, Russia

<sup>2</sup> Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia

<sup>3</sup> Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 352048, Russia

## Abstract

Human papillomavirus infection (HPV) is one of the most common infections today. Young women have a high risk of infection with HPV. The contagiousness of the virus reaches 80%. HPV is a cause of cervical cancer. Genital warts is one of the most common clinical manifestations of HPV, the incidence is 120–150 per 100,000 population. The aim of the study was to assess the degree of incidence of vulvar and vaginal warts, according to the official statistical forms and clinical practice. The statistical forms do not give an accurate account of the incidence of HPV due to the characteristics of reporting. According to clinical observation, signs of HPV were detected in 23,3% of female students, who underwent periodic medical examinations, and in 10,1% of patients, who addressed complaints to the gynecologist. Inosine pranobex is the most studied systemic immunomodulator used to eliminate HPV. The non-intervention open-site single-center study showed that the effectiveness of monotherapy accounted for 66,9%, which categorized inosine pranobex as a first-line drug.

**Keywords:** genital warts, HPV, human papillomavirus, papillomavirus infection, vulva, vagina, inosine pranobex

**For citation:** Olina A.A., Shirinkina E.V., Meteleva T.A., Shevlyukova T.P. Genital warts. Official statistics, clinical manifestations and effectiveness of therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):86-92. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-86-92.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время папилломавирусная инфекция (ПВИ) является одной из наиболее распространенных. По данным отечественных и зарубежных литературных источников, инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ) составляет 38–82% (около 440 млн человек в мире) [1–3]. Высокому риску заражения ПВИ подвержены женщины молодого репродуктивного возраста 18–30 лет – инфицированность составляет 15–35% [4, 5]. Аногенитальные бородавки (остроконечные кондиломы) являются одним из проявлений ПВИ и встречаются в 19,1% случаев [2]. Генитальные кондиломы передаются половым путем и являются одним из самых распространенных сексуально-трансмиссивных заболеваний. Риск инфицирования ВПЧ начинается с момента сексуального дебюта и продолжается в течение всей жизни. Контагиозность вируса составляет 80% при однократном половом контакте, более половины сексуально активных молодых людей инфицируются в течение 2 лет после начала половой жизни [5]. Средний промежуток между инфицированием и появлением клинических признаков составляет 3–6 месяцев [4, 6]. Генитальный тракт служит источником заражения ротовой полости и верхних дыхательных путей в случае орогенитальных контактов [4]. Наиболее значимыми факторами риска инфицирования ВПЧ являются раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров, наличие сопутствующих инфекций, передающихся половым путем, нерегулярное использование барьерной контрацепции, курение, употребление алкоголя, частые роды и аборты, низкий уровень информированности о последствиях и мерах профилактики [5, 7].

В настоящее время известно более 200 типов вируса, около 150 способны вызывать пролиферативные процессы в организме (слизистых оболочках урогенитального тракта, коже, верхних дыхательных путях) [1]. Группу вирусов, поражающих половые пути, принято подразделять на 2 типа относительно возможного развития предраковых и злокачественных заболеваний вульвы, влагалища, шейки матки и ануса: высокоонкогенные (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) и низкоонкогенные (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 59, 61, 72, 81). Наибольшую актуальность имеет бессимптомное носительство ВПЧ. Персистенция вируса с длительной экспрессией – процесс, в результате которого клетки претерпевают изменения с формированием неоплазий [6, 8].

ПВИ является основной причиной рака шейки матки [2, 5, 6, 9]. Ежегодно в мире выявляют более 500 тыс. случаев РШМ, а умирают до 290 тыс. женщин в год, занимая, по данным ВОЗ, второе место среди причин женской смертности [3].

Экзофитные кондиломы подразделяются на остроконечные, папиллярные, папуловидные, кератотические. Гистологически все они представляют собой опухолевидное образование древовидной формы, покрытое многослойным плоским эпителием с выраженным папилломатозом, акантозом и гиперкератозом. Также в материале обнаруживают койлоциты [6, 10].

Остроконечные кондиломы (*condilomata acuminata*) – одиночные или множественные сосочковые разрастания, приподнятые над поверхностью кожных покровов и слизистых оболочек, на тонкой ножке или широком основании. Кроме того, они могут выглядеть как множественные разрастания в виде цветной капусты. Кондиломы могут располагаться в области вульвы (большие и малые половые губы, клитор), стенок влагалища, шейки матки, кожи промежности, перианальной области [6, 10].

Папиллярные кондиломы – сосочковые образования, чаще располагающиеся на слизистых оболочках, имеющие плотно эластическую консистенцию при пальпации с расширенной сосудистой сетью [10].

Папуловидные кондиломы чаще располагаются на коже лобка, половых губ, перианальной области, промежности. Размер образований 3–7 мм [6, 10].

Кератотические кондиломы представляют собой экзофитную кондилому на ранней стадии развития, имеют вид пятен различного цвета и выраженное ороговение поверхностных слоев [6, 10].

Вестибулярный папилломатоз – наличие в области преддверия влагалища мелких симметричных кондилом, вызванных ВПЧ. В большинстве случаев протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при плановом осмотре. В отличие от папилломатоза, кондиломы располагаются несимметричными группами. Данное состояние не требует деструктивного лечения, показано лишь наблюдение [10].

Наиболее часто встречающимся клиническим проявлением ПВИ являются остроконечные кондиломы, которые чаще диагностируют у молодых девушек 20–25 лет. Они вызываются типами ВПЧ низкого онкогенного риска (до 90% – 6/11 типы). По данным ряда исследований, частота встречаемости генитального кондиломатоза 120–150 на 100 тыс. населения [5, 6]. В России показатель заболеваемости аногенитальными бородавками в 2011 г. составил 29,4 на 100 тыс. населения, в 2014 г. – 21,8 [2, 6], но, вероятно, этот показатель не отражает реальную картину ввиду погрешностей статистического учета ПВИ. Возможен спонтанный регресс кондилом в 30–40% случаев в течение 3–36 мес. (по данным некоторых зарубежных источников, 80–90% [8]) от момента заражения благодаря блокирующему воздействию клеточного иммунитета на персистенцию вируса [5, 10, 11]. В большинстве случаев генитальный кондиломатоз имеет бессимптомное течение и не требует экстренных лечебных мер [5, 10]. Иногда пациентки предъявляют жалобы на слабовыраженный зуд, дискомфорт в области преддверия влагалища, бели, диспареунию [6, 10]. Однако сам факт наличия образований вызывает выраженный психологический дискомфорт, депрессию, страх по поводу возможности заразить полового партнера, реализации репродуктивных планов [10].

Диагностика основывается на данных визуального осмотра, расширенной вульво- и кольпоскопии.

Несмотря на накопленный клинический опыт, дискуссионным остается вопрос ведения пациенток с носительством ВПЧ – от пассивного наблюдения до активной тактики с назначением противовирусной и иммуномоду-

лирующей терапии с возможным сочетанием с хирургическим лечением. Идут поиски наиболее эффективных, недорогих, малотравматичных и безопасных методов лечения. Чаще всего показаниями к назначению лечебных мероприятий служит наличие клинических проявлений заболевания [2, 6].

В Европейском руководстве по лечению дерматологических заболеваний (под ред. А. Кацамбаса) [12] представлена следующая классификация методов лечения аногенитальных бородавок:

- I. Местные препараты:
  1. Кератолитики и прижигающие средства (салициловая и молочная кислоты, уксусная кислота и трихлоруксусная кислота).
  2. Цитотоксические препараты (подофиллин, подофиллотоксин).
  3. Ингибиторы ДНК (фторурацил, блеомицин, цидофовир).
  4. Местные ретиноиды.
- II. Деструктивные методы:
 

Электрочирургические методы, крио- и лазеротерапия, хирургическое иссечение, лазерный фототермолиз.
- III. Препараты – модификаторы клеток (системные ретиноиды).
- IV. Противовирусные препараты и модуляторы иммунного ответа (интерфероны, имихимод, инозин пранобекс).

В отечественных руководствах рекомендованы в основном деструктивные методы лечения – крио-, электродеструкция, лазерная коагуляция, цитостатики. Но большинство из этих методов направлены на устранение клинических проявлений ПВИ, при этом скрытая инфекция может сохраняться. Этим обусловлена низкая эффективность чисто хирургических методов, возможны резкая манифестация процесса [13, 14]. Частота рецидивов достигает в среднем 25–30% в течение 3 мес. после лечения. Зачастую это связано с реактивацией имеющейся инфекции, а не с реинфекцией от полового партнера [2]. Одним из наиболее изученных системных иммуномодуляторов, используемых для элиминации ВПЧ, является инозин пранобекс. В мировой медицинской практике инозин пранобекс применяется с 1973 г. в США, в странах Европейского союза – с 1978 г., в Российской Федерации – с 1997 г. В настоящее время препарат зарегистрирован в 73 странах мира в качестве лекарственного средства для лечения вирусных и иммунодефицитных заболеваний [2, 14].

Инозин пранобекс восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммунодепрессии, повышает blastogenesis моноцитарных клеток, стимулирует экспрессию рецепторов на мембране Т-хелперов, предупреждает снижение активности лимфоцитарных клеток, стимулирует активность Т-лимфоцитов, повышает продукцию IgG<sup>1</sup> [2]. Согласно инструкции к препарату, рекомендуемый режим приема при ПВИ – 50 мг/кг/сут, т. е. 2 таблетки 3 р/сут в течение 14–28 дней.

По данным множества исследований, препарат подавляет активность ВПЧ до 98% случаев, в том числе группу вирусов высокого онкогенного риска. Инозин пранобекс

показывает эффективность как при клинических, так и при субклинических формах ПВИ [14, 15].

Нами проведен анализ зарубежных и отечественных литературных источников. В российской научной электронной библиотеке, интегрированной с российским индексом научного цитирования (РИНЦ), насчитывается всего 260 публикаций, посвященных ВПЧ-ассоциированным поражениям шейки матки и терапии, за период 2015–2018 гг. – 12. На сегодняшний день единственным иммуномодулирующим средством, рекомендованным европейским руководством по лечению дерматологических болезней, является инозин пранобекс, что указывает не только на особенности механизма его действия, но и на клиническую значимость этого лекарственного препарата [12].

Множественные исследования отечественных и зарубежных ученых [14, 16–22], проведенные за последние 20 лет, показывают элиминацию ВПЧ более чем у 90% пациенток с клиническими проявлениями ВПЧ, в т. ч. легкими или умеренными цервикальными интраэпителиальными поражениями, ассоциированными с ВПЧ-инфекцией, принимавших инозин пранобекс в различных дозах как в сочетании с деструктивными методами лечения, так и в качестве монотерапии. Отмечено, что инозин пранобекс оптимален для лечения начальных поражений шейки матки. Наибольшие результаты (элиминация ВПЧ, нормализация цитологических и кольпоскопических показателей) достигнуты при 28-дневном курсе в сравнении с 14-дневным. Уменьшение продолжительности терапии, дозировки, нарушение режима приема может приводить к рецидиву заболевания [20, 23]. Клинические исследования показывают до 100% эффективности при лечении вульвовагинальных кондилом [14].

Возраст сексуального дебюта девушек в странах Европы, по данным литературы, составляет 16–17 лет. При этом каждая третья не использует барьерные методы контрацепции. В России к 15-летнему возрасту имеют половые контакты около 5% девушек, к 17 годам – практически каждая вторая [5].

**Цель исследования:** оценить частоту встречаемости остроконечных кондилом вульвы и влагалища, по данным официальных статистических форм и клинической практики, определить эффективность монотерапии остроконечных кондилом вульвы препаратом инозин пранобекс.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ частоты встречаемости выполнен на основании данных, представленных территориальным органом Федеральной службы государственной статистики по Пермскому краю (Пермьстат) о половозрастном составе населения за период 2007–2015 гг. и статистической формы №34 «Сведения о больных заболеваниями, передаваемыми преимущественно половым путем». Проведен анализ результатов гинекологического профилактического осмотра студенток пермских вузов, а также обследование 206 пациенток, обратившихся в поликлинику с различными жалобами.

<sup>1</sup> <https://bnf.nice.org.uk/drug/inosine-pranobex.html>.

Характеристика исследования: неинтервенционное (наблюдательное) открытое одноцентровое. Клинико-лабораторное обследование включало микроскопическое исследование вагинального отделяемого окраской по Граму, качественную полимеразную цепную реакцию (ПЦР) на ВПЧ.

16–18-й тип, материал с экзо- и эндоцервикса, цитологическое исследование соскоба из цервикального канала на атипические клетки, простую и расширенную кольпоскопию. С целью терапии использовали инозин пранобекс в качестве монотерапии по 1000 мг 3 р/сут 28 дней. Клиническая эффективность терапии оценивалась при визуальном осмотре, и критерием эффективности служило отсутствие образований (кондилом) в аногенитальной области. Оценка эффективности проводилась сразу после окончания терапии, через 2 мес. и через 6 мес. Пациенткам, у которых сохранились клинические проявления ПВИ через 2 мес. после 1 курса лечения, проведена комплексная терапия – повторный курс инозина пранобекса в дозировке 1000 мг 3 р/сут в течение 28 дней в комбинации с обработкой препаратом солкодерм.

В ходе исследования оценивали частоту побочных эффектов на фоне применения инозина пранобекса.

Цифровой материал, полученный в результате исследований, обрабатывали методом вариационной статистики с использованием программы Microsoft Excel, пакета анализа данных, описательной статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Официальная форма №34 является единственной статистической формой, которая позволяет анализировать распространенность аногенитальных бородавок. Особенностью формы является тот факт, что регистрация лиц, взятых на учет с данным заболеванием, не разделена по полу.

Например, в 2015 г. учтено всего 658 случаев аногенитальных бородавок, при расчете на население Перми – 129,6 на 100 000, а при расчете на возрастную категорию 18–50 лет – 126,5. Вразрез с литературными источниками за последние 10 лет наблюдается снижение показателя заболеваемости аногенитальными бородавками, максимальное количество случаев выявлено в 2007 г. – 457,1 на 100 000 чел., а в 2015 г. – 129,6. Отмечен рост заболеваемости раком шейки матки за период с 2007 по 2015 г. (15,9 – в 2007г. против 20,1 – в 2015 г.).

Максимальный процент самообращений зарегистрирован в 2011 г. (73,5%), минимальный в 2007 г. (18,6%). Интересные данные получены при анализе динамики регистрации заболевания врачами акушерами-гинекологами. Процент выявления аногенитальных бородавок врачами амбулаторного звена достиг максимального уровня в 2007 г. (60,4%), а минимального – в 2015 г. (12,5%). Врачи стационаров показывают крайне низкую выявляемость: так, в 2015 г. выявлено всего 28 случаев.

Учитывая расхождение данных литературы и официальной статистики, нами проведен анализ результатов ежегодного профилактического осмотра с оценкой гинекологического статуса студенток ВУЗа (2113 чел.). Средний возраст составил  $20,1 \pm 0,13$  лет. Средний возраст начала

половой жизни  $17,7 \pm 0,17$  лет. Большая часть пациенток (91,9%) считала себя абсолютно здоровыми, лишь 8,1% девушек отмечала какие-либо жалобы, среди которых доминировали выделения из половых путей (33,3%), дискомфорт в области наружных половых органов (67,7%). Остроконечные кондиломы вульвы выявлены у 100% девушек, предъявлявших жалобы, и у 9,8% студенток, считавших себя абсолютно здоровыми. Вестибулярный папилломатоз диагностирован у 5,4% здоровых пациенток. Общее число выявления остроконечных кондилом составило 17,9%. Таким образом, клинические проявления ПВИ (остроконечные кондиломы, вестибулярный папилломатоз) выявлены у 23,3% студенток.

Кроме того, в рамках нашего исследования был проведен анализ гинекологической заболеваемости женщин молодого репродуктивного возраста по данным обращаемости за гинекологической помощью в поликлинику.

В течение 1 года к врачу акушеру-гинекологу за медицинской помощью обратилось 2035 человек. Среди выявленной патологии воспалительные заболевания генитального тракта составили 31,9%, нарушения менструальной функции – 18,1%, различные функциональные состояния (кисты яичников, овуляторные боли, овуляторные кровотечения) – 5,3%, доброкачественные заболевания молочной железы – 4,1%, невоспалительные заболевания (миома матки, эндометриоз, полип цервикального канала, бесплодие) – 1,6%. Гинекологической патологии при первом обращении не выявлено у 22% пациенток (обращение по беременности, для планового осмотра, по вопросам контрацепции, направлены на консультацию смежными специалистами).

Остроконечные кондиломы выявлены у 10,1% (206 чел.) девушек. Данная группа пациенток взята под наблюдение для дальнейшего обследования и лечения. Большая часть из них (148 чел., 72,3%) не предъявляла никаких жалоб, отмечали жалобы 58 пациенток (27,7%): зуд в области наружных половых органов – 31 чел. (53,5%), диспареуния – 18 чел. (31,0%), бели – 9 чел. (15,5%).

Всем пациенткам (206 чел.) проведено обследование (микроскопическое исследование отделяемого влагалища с окраской по Граму, цитологическое исследование соскоба из цервикального канала на атипические клетки (мазок на онкоцитологию), простая и расширенная кольпоскопия, качественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) на ВПЧ-материал с экзо- и эндоцервикса, в результате которого были получены следующие результаты:

1. Нарушение влагалищного микробиоценоза отмечено практически у каждой второй девушки исследуемой группы (48,5%, 100 чел.), в том числе бактериальный вагиноз – 62%, неспецифический вагинит обнаружен у 22%, кандидозный вагинит – 16%.
2. По результатам цитологического исследования признаки вирусного поражения (койлоцитоз, дискератоз, CIN I) отмечены в 2,4% образцах.
3. Качественная ПЦР на ВПЧ (16, 18 тип) показала положительный результат у 16,5% (34 чел.).
4. В ходе кольпоскопии эктопия цилиндрического эпителия обнаружена у 82%, нежный ацетобелый эпителий

вне зоны трансформации – 4%. Кроме того, в ходе осмотра мелкие остроконечные кондиломы на стенках влагалища выявлены у 2% обследуемых.

Пациенткам с нарушениями микробиотоза влагалища проведена антибактериальная и/или антимикотическая терапия. Всем девушкам исследуемой группы (206 чел.) назначен препарат инозин пранобекс в качестве монотерапии по 1000 мг 3 раза в сутки, курсом 28 дней. Контрольный осмотр проведен всем пациенткам по окончании курса лечения. Сразу после окончания 28-дневного курса исчезновение жалоб отмечено у 100% девушек.

Визуальное отсутствие кондилом вульвы и влагалища отмечено у 128 пациенток (62,1%). Контрольные осмотры через 2 и 6 месяцев от окончания монотерапии не выявили рецидива заболевания.

Девушкам, у которых сохранялись кондиломы после первого курса лечения, контрольный осмотр проведен через 2 месяца. У 9 пациенток (4,4%) отмечена элиминация кондилом. Контрольный осмотр через 6 месяцев не выявил рецидива.

Таким образом, эффективность инозина пранобекса в качестве монотерапии при остроконечных кондиломах вульвы и влагалища составляет 66,5%.

Частичный эффект в виде уменьшения размеров и площади распространения кондилом наблюдали у 45 чел., отсутствие эффекта – 24 чел. В данной группе (69 чел., 33,5%) проведено комплексное лечение – повторный курс инозина пранобекса в дозировке 1000 мг 3 раза в сутки в течение 28 дней в комбинации с обработкой препаратом солкодерм. Осмотр спустя 28 дней от начала второго этапа лечения (инозин пранобекс + солкодерм) выявил клиническое улучшение (полное исчезновение кондилом) у 100% пациенток. Однако через 3 месяца отмечен рецидив заболевания у 7,8% – появление единичных остроконечных кондилом в аногенитальной области.

После окончания терапии (3 мес.) качественная ПЦР на ВПЧ проводилась пациенткам с ранее положительным результатом и оказалась отрицательной у 98%. Контрольный мазок на онкоцитологию взят у пациенток с ранее выявленным CIN I – у всех исследуемых патологических изменений не выявлено. Контрольная кольпоскопия проведена всем девушкам, результат в 100% случаев – удовлетворительная кольпоскопическая картина, зона трансформации I типа. Таким образом, общая эффективность лечения составила 92,2%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокий процент сочетания ПВИ с нарушениями микробиотоза влагалища (48,5%, из них бактериальный вагиноз – 62,2%) свидетельствует о вероятном улуч-

шении условий для проникновения ВПЧ при бактериальном вагинозе. Вероятно, полиамины (кадаверин, спермин, путресцин), обладающие канцерогенными свойствами, способны проявлять синергизм с другими онкогенными агентами, такими как ВПЧ. Особый интерес представляет тот факт, что изменения в локальной иммунной системе в равной степени свойственны и БВ, и ПВИ. Своевременное выявление и коррекция нарушений вагинальной микрофлоры необходимо для повышения эффективности терапии ПВИ.

## ВЫВОДЫ

1. Данные официальной статистики не отражают истинную частоту встречаемости аногенитальных бородавок, что может приводить к искажению актуальности проблемы и принятию некорректных управленческих решений.
2. Частота выявления клинических признаков ПВИ (остроконечные кондиломы, вестибулярный папилломатоз) по результатам профилактических осмотров составляет 23,3% среди женщин молодого фертильного возраста. Полученные данные подчеркивают актуальность рассматриваемой проблемы, в особенности на этапе прегравидарной подготовки.
3. В структуре заболеваемости по обращаемости к врачу акушеру-гинекологу остроконечные кондиломы вульвы заняли третье место (10,1%).
4. Сочетание остроконечных кондилом и носительства ВПЧ 16, 18 типов выявлено у 16,5% девушек, что позволяет отнести их в группу риска по раку шейки матки и требует динамического наблюдения.
5. По результатам неинтервенционного открытого одноцентрового исследования эффективность препарата инозин пранобекс в качестве монотерапии остроконечных кондилом аногенитальной области составила 66,9%.
6. Полученные данные позволяют рекомендовать для первого этапа терапии остроконечных кондилом препарат инозин пранобекс в режиме монотерапии. Пациенткам, имеющим частичный эффект или с отсутствием эффекта от монотерапии, следует проводить повторный курс комплексного лечения, который включает инозин пранобекс в сочетании с химической деструкцией образований.
7. Инозин пранобекс имеет высокий профиль безопасности, что подтверждается отсутствием нежелательных лекарственных реакций на препарат в процессе терапии.



Поступила / Received 31.01.2019  
Отрецензирована / Review 15.02.2019  
Принята в печать / Accepted 30.06.2019

## Список литературы

1. Боровиков И.О., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Булгакова В.П. Место активной глицирризиновой кислоты в лечении и профилактике ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. *Медицинский совет*. 2017;(2):116-121. doi: 10.21518/2079-701X-2017-2-116-121.
2. Соловьев А.М., Чернова Н.И. Фармакотерапия рецидивирующих клинических проявлений генитальной папилломавирусной инфекции. *РМЖ. Урология*. 2015;(11):621-626.
3. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации (Систематический обзор литературы и метаанализ применения Инозина Пранобекса). *Consilium medicum. Инфекционно-воспалительные заболевания. Гинекология*. 2009;5(11):22-33.

4. Маянский А.Н. Вирус папилломы человека – онкогенный вирус. *Педиатрическая фармакология*. 2010;7(4):48-55.
5. Роговская С.И., Липова Е.В. (ред.). *Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей*. М.: Status Praesens, 2014. 832 с.
6. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Федеральные клинические рекомендации. *Дерматовенерология*. 2015. М., 2016. 768 с.
7. Роик Е.Е., Баранов А.Н., Трещева Н.Д. Эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции. *Экология человека*. 2015;(05):21-26.
8. Tranbaloc P. Natural history of precursor lesions of cervical cancer. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2008;36(6):650-5.
9. Kjaer S.K., Frederiksen K., Munk C., Iftner T. Longterm abolut risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(19):1478-88.
10. Назарова Н.М., Некрасова М.Е., Прилепская В.Н., Гусаков К.И., Трофимов Д.Ю. Аногенитальные кондиломы, ассоциированные с ВПЧ. *Медицинский совет*. 2018;(13):10-15.
11. Baris I., Keles A.N. A review on the impact of IUD in cervical cytology: Mardin Region Data. *Turk Patoloji Derg.* 2013;29(1):51-7.
12. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 736.
13. Прилепская В.Н., Костава М.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции. *РМЖ. Мать и дитя*. 2009;(1):16.
14. Ломова Н.А., Арушанова А.Г., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Иммуномодулирующая терапия при папилломавирусной инфекции половых органов. *Фарматека*. 2016;12(325):40-45.
15. Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. *Акушерство и гинекология*. 2014;(8):88-93.
16. Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека. *Consilium Medicum*. 2014;(6):88-92.
17. Белоцерковцева Л.Д., Оруджева Э.А., Шахламова М.Н., Пашков В.М. Эффективность комбинированного лечения патологии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ-инфекцией. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015;(4):21-25.
18. Белокриницкая Т.Е., Белокриницкая И.А., Золотарева А.А., Котельникова О.Ю., Мальцева Т.В., Фролова Н.И. Проспективная оценка эффективности лечения цервикальных энтраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2016;(4):86-93. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.4.86-93>.
19. Пестрикова Т.Ю., Панфилова Ю.О. Прегравидарная подготовка женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):35-37.
20. Бицадзе В.О., Хамани Н.М., Макацария Н.А. Место иммуномодуляторов в контроле ВПЧ-ассоциированных заболеваний: проблемы и перспективы. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2016;10(3):76-84. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.076-084>.
21. Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Гришин И.И., Саранцев А.Н., Морозова К.В., Луценко Н.Н. Комплексное лечение дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне ВПЧ-инфекции. *Гинекология*. 2015;17(1):8-12.
22. Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Тер-Овакмян А.Э. Комплексное решение терапии патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018;17(2):27-31 doi: 10.20953/1726-1678-2018-2-27-31.
23. Мотовилова Т.М. Приверженность режиму лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки – залог клинического успеха. *РМЖ*. 2016;(15):982-987.

## References

1. Borovikov I.O., Kucenko I.I., Kravcova E.I., Bulgakova V.P. The place of «epigen spray» in the treatment and prevention hpv-associated lesions of the cervix. *Meditsinskij Sovet = Medical Council*. 2017;(2):116-121. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-2-116-121.
2. Solovyov A.M., Chernova N.I. Pharmacotherapy of recurrent clinical manifestations of genital HPV infection. *RMJ. Urologia*. 2015;11:621-626. (In Russ.)
3. Eliseeva M.Yu., Mynbayev O.A. Adjunctive immunotherapy of HPV-associated lesions localized at the mucocutaneous borders and at the skin of the lower genital tract and of the perianal region. (A systematic review of the literature and meta-analysis of the use of Inosine Pranobex). *Consilium Medicum. Infectious and inflammatory diseases. Gynecologia*. 2009;5(11):2-33. (In Russ.)
4. Mayansky A. Human papilloma virus – oncogenic virus. *Pediatric pharmacology*. 2010;7(4):48-55. (In Russ.)
5. Rogovskaya S.I., Lipova E.V. (eds). *Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction: a guide for practitioners*. Moscow: Status Praesens, 2014. 832 p. (In Russ.)
6. Skin diseases. Sexually transmitted infections. Federal clinical guidelines. *Dermatovenerology*. 2015. Moscow: 2016. 768 p. (In Russ.)
7. Roik E.E., Baranov A.N., Trescheva N.D. Epidemiological features of human papillomavirus infection. *Ekologia Cheloveka = Human Ecology*. 2015;(05):21-26. (In Russ.)
8. Tranbaloc P. Natural history of precursor lesions of cervical cancer. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2008;36(6):650-5.
9. Kjaer S.K., Frederiksen K., Munk C., Iftner T. Longterm abolut risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(19):1478-88.
10. Nazarova N.M., Nekrasova M.E., Prilepskaya V.N., Gusakov K.I., Trofimov D.Yu. HPV-associated anogenital condylomas. *Meditsinskij Sovet = Medical Council*. 2018;(13):10-15. (In Russ.)
11. Baris I., Keles A.N. A review on the impact of IUD in cervical cytology: Mardin Region Data. *Turk Patoloji Derg.* 2013;29(1):51-7.
12. Katsambas A.D., Lotti T.M. *European guidelines for treatment of dermatological diseases*. Moscow: MEDpress-inform, 2009. P. 736. (In Russ.)
13. Prilepskaya V.N., Kostava M.N. Treatment options for human papillomavirus infection. *RMJ. Russian Journal of Women and Children Health*. 2009;(1):16. (In Russ.)
14. Lomova N.A., Arushanova A.G., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. Immunomodulatory therapy of genital human papillomavirus infections. *Farmateka*. 2016;12(325):40-45. (In Russ.)
15. Kedrova A.G., Levakov S.A., Chelnokova N.N. Optimization of drug therapy for early human papillomavirus-associated cervical epithelial damages. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2014;(8):88-93. (In Russ.)
16. Kedrova A.G., Levakov S.A., Chelnokova N.N. Optimization of drug therapy for early human papillomavirus-associated cervical epithelial damages. Optimization of drug therapy for HPV-associated initial cervical epithelium damage. *Consilium Medicum*. 2014;(6):88-92. (In Russ.)
17. Belotserkovtseva L.D., Orudzhova E.A., Shakhlamova M.N., Pashkov V.M. The effectiveness of combined treatment of cervical pathology associated with HPV infection. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2015;4:21-25. (In Russ.)
18. Belokrinitskaya T.E., Belokrinitskaya I.A., Zolotareva A.A., Kotelnikova O.Yu., Maltseva T.V., Frolova N.I. Prospective evaluation of the efficiency of treatment for cervical intraepithelial neoplasias associated with papillomavirus infection. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(4):86-93. (In Russ.) doi:10.18565/aig.2016.4.86-93.
19. Pestrikova T.Yu., Panfilova Yu.O. Pregravid preparations of women with chronic HPV-associated cervicitis. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):35-37. (In Russ.)
20. Bitsadze V.O., Khamani N.M., Makatsariya N.A. Role of inosine pranobex in management of HPV-associated diseases: problems and prospective. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2016;10(3):76-84. (In Russ.) doi: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.076-084.
21. Dobrohotova Yu.E., Veneditkova M.G., Grishin I.I., Sarantsev A.N., Morozova K.V., Lutsenko N.N. Comprehensive treatment of cervical dysplasia from moderate to severe degree on the HPV infection background. *Ginekology*. 2015;17(1):8-12. (In Russ.)
22. Davydov A.I., Shakhlamova M.N., Ter-Ovakimyan A.E. A complex solution for therapy of uterine cervical pathology associated with human papillomavirus infection. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018;17(2):27-31. (In Russ.) doi: 10.20953/1726-1678-2018-2-27-31.
23. Motovilova T.M. Compliance to treatment regimen of HPV-associated cervical diseases: the key to clinical success. *RMJ*. 2016;(15):982-987. (In Russ.)

**Информация об авторах:**

**Олина Анна Александровна**, д.м.н., профессор, заместитель директора по развитию, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; e-mail: olina29@mail.ru

**Ширинкина Елена Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614000, Россия, Пермь, ул. Петropавловская, д. 26; e-mail: echirinkina@yahoo.com

**Метелева Татьяна Александровна**, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614000, Россия, Пермь, ул. Петropавловская, д. 26; e-mail: ta.meteleva@mail.ru

**Шевлюкова Татьяна Петровна**, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 352048, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; e-mail: tata21.01@mail.ru

**Information about the authors:**

**Anna A. Olina**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of Development, Federal State Budgetary Institution «Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductionology»; 3, Mendeleevskaya Linia, St. Petersburg, 199034, Russia; e-mail: olina29@mail.ru

**Elena V. Shirinkina**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor, Chair for Obstetrics and Gynaecology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia; e-mail: echirinkina@yahoo.com

**Tatiana A. Meteleva**, Teaching Assistant, Chair for Obstetrics and Gynaecology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia; e-mail: ta.meteleva@mail.ru

**Tatiana P. Shevlyukova**, Dr. of Sci. (Med.), Assistant Professor, Chair for Obstetrics and Gynaecology, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Tyumen State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 54, Odesskaya St., Tyumen, 352048, Russia; e-mail: tata21.01@mail.ru

# Сертаконазол в терапии вульвовагинального кандидоза

**З.Н. Эфендиева** ✉, e-mail: efendievaz@yandex.ru

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

## Резюме

Вульвовагинальный кандидоз на сегодняшний день представляет собой одну из наиболее актуальных проблем в сфере женского здоровья. Однако распространенность штаммов дрожжеподобных грибов рода *Candida* со сформированной лекарственной устойчивостью к флуконазолу существенно затрудняет лечение данного заболевания. Таким образом, оценка безопасности и эффективности других антимикотических препаратов становится важной задачей в борьбе с рецидивирующим генитальным кандидозом. В статье приведены данные международных и отечественных исследований, посвященных возможностям применения сертаконазола в терапии кандидозного вульвовагинита.

**Ключевые слова:** вульвовагинальный кандидоз, *Candida*, сертаконазол

**Для цитирования:** Эфендиева З.Н. Сертаконазол в терапии вульвовагинального кандидоза. *Медицинский совет*. 2019;(13):94-98. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-94-98.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Sertaconazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis

**Zul'fiya N. Efendieva** ✉, e-mail: efendievaz@yandex.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

## Abstract

Vulvovaginal candidiasis today is one of the most pressing problems in the field of women's health. However, the prevalence of *Candida* with formed drug resistance to fluconazole significantly complicates the treatment of this disease. Thus, the evaluation of the safety and efficacy of other antimycotic drugs becomes an important task in the fight against recurrent genital candidiasis. The article presents the data of international and domestic studies on the possibilities of using sertaconazole in the therapy of vulvovaginal candidiasis.

**Keywords:** vulvovaginal candidiasis, *Candida*, sertaconazole

**For citation:** For citation: Efendiyeva Z.N. Sertaconazole in therapy of vulvovaginal candidiasis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):94-98. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-94-98.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Миллионы женщин во всем мире страдают кандидозом вульвы и влагалища. Причем, по данным исследователей, как минимум один эпизод вульвовагинального кандидоза (ВВК) в течение жизни отмечается у 75% женщин [1]. Данное заболевание определяется как инфекционно-воспалительный процесс, обусловленный дрожжеподобными грибами рода *Candida*, в отсутствие других инфекционных агентов [2]. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* относятся к условно-патогенным микроорганизмам и являются составной частью нормальной микрофлоры влагалища. Однако нарушение местных защитных механизмов и влияние внешних и внутренних факторов, таких как фаза менструального цикла, применение некоторых лекарственных препаратов, особенности половой жизни женщины, изменения гормонального фона и т. д.

могут привести к дисбалансу вагинального микробиома, создавая условия для развития ВВК.

Наиболее часто встречается кандидоз вульвы и влагалища, вызванный *Candida albicans*. До 75–80% ВВК обусловлены данным видом дрожжеподобных грибов [3]. В то же время в последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты встречаемости ВВК, вызванных *C. non-albicans*. В этом отношении интересна классификация, предложенная *D. Eschenbach*, согласно которой выделяют неосложненный и осложненный генитальный кандидоз. Диагноз осложненного ВВК выставляется при кандидозе, вызванном *Candida non-albicans* [4]. Кроме того, к осложненным относят рецидивирующий ВВК при наличии у женщины более 4 эпизодов заболевания в течение 1 года и при наличии сопутствующих факторов риска (иммуносупрессия, беременность, сахарный диабет и т. д.) [2]. Особое внимание пациентов врачи обращают на

поведенческие факторы риска возникновения ВВК, устранение которых может привести к значительному снижению частоты возникновения симптомов заболевания [5]. Длительное использование внутриматочных средств, ежедневных гигиенических прокладок, ношение тесного синтетического белья, необоснованное применение системных антибиотиков широкого спектра действия, оральных контрацептивов, спермицидных средств способствуют нарушению иммунитета на местном уровне в эпителиоцитах нижних отделов половых путей, создавая условия для развития воспаления, обусловленного кандидозом [5, 6]. Важно отметить, что отсутствие или устранение факторов риска у женщины не обеспечивает невозможность развития ВВК, в связи с чем проводились исследования по изучению генетической предрасположенности к развитию ВВК [7].

Инфекция, вызванная грибами рода *Candida*, может проявляться в двух формах в зависимости от состояния микробиома влагалища. Выделяют истинный ВВК, при котором единственным возбудителем выступают дрожжеподобные грибы, и сочетание ВВК с бактериальным вагинозом. Во втором случае помимо повышенной концентрации грибов отмечается преобладание в микробиоме облигатных анаэробов. Носительство *Candida spp.* и выявление дрожжеподобных грибов в отделяемом влагалища в количестве  $<10^4$  КОЕ/мл при отсутствии симптомов заболевания не является патологией и показанием для лечения, поскольку у 10–20% женщин имеет место кандидоносительство [8].

## МЕДИЦИНСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

Несмотря на значительное количество проведенных исследований и сравнительно глубокую изученность вопроса, ВВК на сегодняшний день остается весомой проблемой в сфере женского здоровья. Данное состояние оказывает негативное влияние не только на физиологическое состояние организма, но и на социальную сторону жизни женщины. Согласно результатам исследования, проведенного в 2019 г. Fukazawa Eiko I. et al. по оценке качества жизни женщин, в группе пациенток с рецидивирующим ВВК статистически значимо были снижены показатели удовлетворенности состоянием собственного здоровья, физического и психического благополучия, сексуальной активностью, а также обеспеченностью финансовыми ресурсами [9]. Схожие данные были получены французскими специалистами, которые провели опрос среди жительниц 5 европейских стран и США, страдающих рецидивирующим ВВК. После обработки полученных результатов исследователи пришли к выводу, что рецидивирующий ВВК ассоциирован с повышенным уровнем тревоги, депрессии и снижением производительности труда у этих женщин [10].

Снижение качества жизни женщин, страдающих ВВК, несомненно, в первую очередь связано с клиническими проявлениями данного заболевания. Несмотря на то, что ни один из симптомов генитального кандидоза не явля-

ется патогномичным, клиническая картина в большинстве случаев не вызывает сомнений. К типичным проявлениям ВВК относятся зуд, жжение во влагалище, усиливающиеся в предменструальный период, обильные творожистые выделения из половых путей, диспареуния. Дизурические явления появляются при поражении мочевыводящих путей. Сухость, атрофия слизистой, лихенификация в области поражения могут наблюдаться при хроническом рецидивирующем ВВК [12]. ВВК, вызванный *C. non-albicans*, обычно сопровождается менее выраженной клинической симптоматикой, чем *C. albicans* обусловленный кандидоз [1].

Особого внимания заслуживает высокая частота развития ВВК у беременных женщин. Ключевую роль играет состояние временной иммуносупрессии, связанной с высоким уровнем прогестерона, а также гиперэстрогения, способствующая накоплению гликогена в эпителиоцитах влагалища<sup>1</sup>.

## ДИАГНОСТИКА ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

Для диагностики ВВК оцениваются данные анамнеза, клинической картины и результаты лабораторных методов исследования. Диагностическая ценность микробиологических методов исследования достигает 95%. Кроме того, в настоящее время широко применяется метод полимеразно-цепной реакции (ПЦР) с целью выделения возбудителя, а также определения штамма гриба, что особенно значимо в случае генитального кандидоза, вызванного *C. non-albicans* [12, 13].

В клинически неясных случаях, а также при хроническом рецидивирующем ВВК помимо микроскопического следует проводить культуральное исследование для определения видовой принадлежности грибов и их чувствительности к противогрибковым препаратам [14].

## ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ

Точная идентификация возбудителя ВВК необходима для выбора лекарственного препарата с целью его эрадикации и устранения симптомов заболевания. Эффективность лечения определяется чувствительностью возбудителя инфекции к лекарственному средству и во многом хорошей переносимостью препарата.

На протяжении многих лет одним из наиболее часто применяемых препаратов для лечения кандидозов, включая вульвовагинальный, является флуконазол. Данный препарат одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) [15]. Однако формирование лекарственной устойчивости к флуконазолу у некоторых дрожжеподобных грибов рода *Candida* существенно затрудняет лечение данного

<sup>1</sup> Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика, принципы терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

состояния. Распространенность устойчивых штаммов грибов рода *Candida* изменяется с течением времени и зависит от многих факторов – от климатических особенностей региона до профиля клинического учреждения, в котором проводится оценка резистентности.

Клиницистам при назначении антимикотической терапии необходимо учитывать наличие лекарственной устойчивости у некоторых штаммов *Candida* к флуконазолу [1].

Эпидемиологические исследования последних лет показали, что практически все женщины с ВВК, вызванным дрожжеподобными грибами рода *Candida*, устойчивыми к флуконазолу, в анамнезе имели опыт лечения ВВК препаратами флуконазола [16]. Таким образом, поиск новых противогрибковых препаратов, обладающих широким спектром действия и не оказывающих системного влияния на организм, представляется для клиницистов ключевой задачей в решении вопроса терапии ВВК.

Сертаконазол, являясь производным бензотиофена и имидазола, оказывает двойное противогрибковое действие, обладая как фунгистатическими, так и фунгицидными свойствами при применении препарата в терапевтических дозах. Двойной механизм действия препарата обусловлен наличием в его структуре не только имидазольного кольца, но и бензотиофена. Механизм действия сертаконазола связан с ингибированием синтеза эргостерина – компонента клеточной стенки гриба и разрывом плазматической мембраны клетки гриба, что приводит к ее гибели.

С учетом тенденции к увеличению частоты встречаемости ВВК, вызванного *C. non-albicans*, и частого сочетания ВВК с другими нарушениями вагинального микробиома преимуществом в выборе назначаемого препарата может служить активность сертаконазола не только в отношении дрожжеподобных грибов *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. neoformans*, но и грамположительных (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *L. monocytogenes*) и грамотрицательных бактерий (*E. faecium*, *E. faecalis*, *Corynebacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *P. acnes*), дерматофитов, filamentных грибов-оппортунистов и представителей рода *Trichomonas*. Широкий спектр действия препарата и двойное антимикотическое действие обеспечивают минимальный риск развития рецидивов инфекции.

В литературе представлены работы, в которых проводилась оценка терапевтической эффективности сертаконазола в лечении ВВК [17, 18]. В исследования вошли женщины старше 18 лет с клиническими проявлениями генитального кандидоза, которые были подтверждены микроскопическим исследованием. По данным, полученным в 2006 г. Wang P.H. et al., однократное применение сертаконазола в дозировке 500 мг было статистически значимо более эффективным по сравнению с трехкратным применением эконазола в дозировке 150 мг в течение

3 дней. После 7 дней лечения 95% пациенток, получавших сертаконазол (n = 19), отметили полное излечение, в то время как среди пациенток, получавших эконазол, – только 39% (n = 18) [18].

Исследование, в котором оценивали активность сертаконазола по сравнению с наиболее часто применяемыми антимикотическими средствами (флуконазол, кетоконазол, фентиконазол, клотримазол и итраконазол) на 94 штаммах клинических изолятов *Candida spp.*, показало, что сертаконазол обладает наиболее выраженным противогрибковым действием, особо подчеркивается его эффективность в отношении *C. glabrata* [19]. Специалистами из США был изучен противовоздушный эффект сертаконазола, механизм действия которого связан с повышением уровня простагландина D<sub>2</sub>, который подавляет высвобождение гистамина [20]. Согласно результатам исследования R. Sur R. et al., противовоспалительное действие сертаконазола связано с ингибированием высвобождения провоспалительных цитокинов и активацией пути p38-COX-2-PGE2 [21].

Опыт применения сертаконазола в местной терапии неосложненных форм ВВК отечественными клиницистами показал высокую эффективность препарата при назначении в виде вагинальных суппозитория в качестве монотерапии, а при распространении на кожу вульвы – на фоне приема 2% крема сертаконазола нитрата [22]. Кроме того, в литературе представлен опыт применения сертаконазола российскими специалистами в терапии ВВК у беременных женщин. Согласно представленным результатам исследования, в группе беременных, получавших суппозитории сертаконазола, на 3-е сут лечения 93,3% женщин (n = 32) отмечали полное исчезновение субъективных симптомов заболевания, в то время как в группе сравнения обильные выделения из влагалища продолжали беспокоить практически треть беременных (21,4% (n = 28)) [23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследованиях была доказана высокая эффективность сертаконазола в терапии ВВК, противогрибковое действие которого проявляется в том числе у пациенток с резистентностью к другим азолам, а также при сочетании грибковой инфекции с другими вагинальными дисбиозами. Отсутствие системного влияния на организм и двойное противогрибковое действие сертаконазола позволяют применять его в качестве эффективного и безопасного средства в терапии ВВК.



Поступила / Received 28.08.2019  
Отрецензирована / Review 09.09.2019  
Принята в печать / Accepted 12.09.2019

## Список литературы

1. Sobel J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):15-21. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.067.
2. Achkar J.M., Fries B.C. Candida infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev.* 2010 Apr;23(2):253-273. doi: 10.1128/CMR.00076-09.
3. Байрамова Г.Р. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: принципы диагностики и возможности терапии.
4. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR Recomm*

- Rep. 2015;64(RR-03):1-137. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26042815>.
- Sobel J.D. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 2007;369:1961-1971. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60917-9.
  - Goncalves B., Ferreira C., Alves C.T., Henriques M., Azeredo J., Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(6):905-927. doi: 10.3109/1040841X.2015.1091805.
  - Bradford L.L., Ravel J., Bruno V. Understanding vulvovaginal candidiasis through a community genomics approach. *Curr Fungal Infect Rep*. 2013;7:126-131. doi: 10.1007/s12281-013-0135-0.
  - Mendling W., Brasch J. Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society. *Mycoses*. 2012;55(Suppl 3):1-13. doi: 10.1111/j.1439-0507.2012.02185.x.
  - Fukazawa E.I., Witkin S.S., Robial R., Vinagre J.G., Baracat E.C., Linhares I.M. Influence of recurrent vulvovaginal candidiasis on quality of life issues. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(3):647-650. doi: 10.1007/s00404-019-05228-3.
  - Aballea S., Guelfucci F., Wagner J., Khemiri A., Dietz J.P., Sobel J., Toumi M. Subjective health status and health-related quality of life among women with recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) in Europe and the USA. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:169. doi: 10.1186/1477-7525-11-169.
  - Прилепская В.Н., Кира Е.Ф. (ред.) Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.: Российское общество акушеров-гинекологов; 2019. 2-е изд. 26 с. Режим доступа: [http://kolpotest.ru/uploaded/Rekomendacii\\_ROAG.pdf](http://kolpotest.ru/uploaded/Rekomendacii_ROAG.pdf).
  - Buchta V., Spaek J. Pitfalls of the current laboratory diagnosis and treatment of vulvovaginal candidiasis. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*. 2011;17(5):158-163. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22161751>.
  - Sobel J.D., Akins R.A. The role of PCR in the diagnosis of Candida vulvovaginitisea new gold standard? *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17(6):488. doi: 10.1007/s11908-015-0488-3.
  - Mendling W., Brasch J., Cornely O.A., Effendy I., Friese K., Ginter-Hanselmayer G., Hof H., Mayser P., Mylonas I., Ruhnke M., Schaller M., Weissenbacher E.R. Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses*. 2015;58(Suppl 1):1-15. doi: 10.1111/myc.12292.
  - Govindarajan A., Aboeed A. Fluconazole. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2019 Jan- 2019 May 1. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537158>.
  - Marchaim D., Lemanek L., Bheemreddy S., Kaye K.S., Sobel J.D. Fluconazole-resistant Candida albicans vulvovaginitis. *Obstet Gynecol*. 2012;120(6):1407-1414. doi: 10.1097/AOG.0b013e31827307b2.
  - Lpez-Olmos J., Lerma E., Parra I. Comparison of single dose fenticonazole versus sertaconazole as the treatment of vulvovaginal candidiasis: a prospective, multicentre study over one year. *Clinica e Investigacin en Ginecologa y Obstetricia*. 2003;30(1):10-17. doi: 10.1016/S0210-573X(03)77223-2.
  - Wang P.H., Chao H.T., Chen C.L., Yuan C.C. Single-dose sertaconazole vaginal tablet treatment of vulvovaginal candidiasis. *J Chin Med Assoc*. 2006;69(6):259-256. doi: 10.1016/S1726-4901(09)70253-9.
  - Palacn C., Tarrag C., Agut J., Guglietta A. In vitro activity of sertaconazole, fluconazole, ketoconazole, fenticonazole, clotrimazole and itraconazole against pathogenic vaginal yeast isolates. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2001;23(2):61-64. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11484411>.
  - Kaur S., Sur R., Liebel F.T., Southall M.D. Induction of Prostaglandin D2 through the p38 MAPK Pathway Is Responsible for the Antipruritic Activity of Sertaconazole Nitrate. *J Invest Dermatol*. 2010;130(10):2448-2456. doi: 10.1038/jid.2010.152.
  - Sur R., Babad J.M., Garay M., Liebel F.T., Southall M.D. Anti-Inflammatory Activity of Sertaconazole Nitrate Is Mediated via Activation of a p38-COX-2-PGE2 Pathway. *J Invest Dermatol*. 2008;128(2):336-344. doi: 10.1038/sj.jid.5700972.
  - Хамаганова И.В. Местная терапия вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология*. 2012;(4-2):122-124. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Mestnaya-terapiya-vulvovaginalnogo-kandidoza.html>.
  - Вознесенская Н.В., Харитонов В.М., Бурганова Р.Ф., Истомина Н.С., Саакян Г.К. Сертаконазол (залаин) в лечении вульвовагинального кандидоза у беременных. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2013;(2):36-39. Режим доступа: <https://www.old.ulsu.ru/images/stories/antipoviv/ulsub-ook/2013/2-2013.pdf>.

## References

- Sobel J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):15-21. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.067.
- Achkar J.M., Fries B.C. Candida infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Apr;23(2):253-273. doi: 10.1128/CMR.00076-09.
- Bayramova G.R. Chronic recurrent vulvovaginal candidiasis: principles of diagnosis and therapeutic possibilities. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2008;(6):64-66. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=193748>.
- Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1-137. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26042815>.
- Sobel J.D. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 2007;369:1961-1971. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60917-9.
- Goncalves B., Ferreira C., Alves C.T., Henriques M., Azeredo J., Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(6):905-927. doi: 10.3109/1040841X.2015.1091805.
- Bradford L.L., Ravel J., Bruno V. Understanding vulvovaginal candidiasis through a community genomics approach. *Curr Fungal Infect Rep*. 2013;7:126-131. doi: 10.1007/s12281-013-0135-0.
- Mendling W., Brasch J. Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society. *Mycoses*. 2012;55(Suppl 3):1-13. doi: 10.1111/j.1439-0507.2012.02185.x.
- Fukazawa E.I., Witkin S.S., Robial R., Vinagre J.G., Baracat E.C., Linhares I.M. Influence of recurrent vulvovaginal candidiasis on quality of life issues. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(3):647-650. doi: 10.1007/s00404-019-05228-3.
- Aballea S., Guelfucci F., Wagner J., Khemiri A., Dietz J.P., Sobel J., Toumi M. Subjective health status and health-related quality of life among women with recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) in Europe and the USA. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:169. doi: 10.1186/1477-7525-11-169.
- Прилепская В.Н., Кира Е.Ф. (ед.) Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological excretions from the genital tract of women. Moscow: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; 2019. 2nd edition. 26 p. (In Russ.) Available at: [http://kolpotest.ru/uploaded/Rekomendacii\\_ROAG.pdf](http://kolpotest.ru/uploaded/Rekomendacii_ROAG.pdf).
- Buchta V., Spaek J. Pitfalls of the current laboratory diagnosis and treatment of vulvovaginal candidiasis. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*. 2011;17(5):158-163. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22161751>.
- Sobel J.D., Akins R.A. The role of PCR in the diagnosis of Candida vulvovaginitisea new gold standard? *Curr Infect Dis* Rep. 2015;17(6):488. doi: 10.1007/s11908-015-0488-3.
- Mendling W., Brasch J., Cornely O.A., Effendy I., Friese K., Ginter-Hanselmayer G., Hof H., Mayser P., Mylonas I., Ruhnke M., Schaller M., Weissenbacher E.R. Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses*. 2015;58(Suppl 1):1-15. doi: 10.1111/myc.12292.
- Govindarajan A., Aboeed A. Fluconazole. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2019 Jan- 2019 May 1. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537158>.
- Marchaim D., Lemanek L., Bheemreddy S., Kaye K.S., Sobel J.D. Fluconazole-resistant Candida albicans vulvovaginitis. *Obstet Gynecol*. 2012;120(6):1407-1414. doi: 10.1097/AOG.0b013e31827307b2.
- Lpez-Olmos J., Lerma E., Parra I. Comparison of single dose fenticonazole versus sertaconazole as the treatment of vulvovaginal candidiasis: a prospective, multicentre study over one year. *Clinica e Investigacin en Ginecologa y Obstetricia*. 2003;30(1):10-17. doi: 10.1016/S0210-573X(03)77223-2.
- Wang P.H., Chao H.T., Chen C.L., Yuan C.C. Single-dose sertaconazole vaginal tablet treatment of vulvovaginal candidiasis. *J Chin Med Assoc*. 2006;69(6):259-256. doi: 10.1016/S1726-4901(09)70253-9.
- Palacn C., Tarrag C., Agut J., Guglietta A. In vitro activity of sertaconazole, fluconazole, ketoconazole, fenticonazole, clotrimazole and itraconazole against pathogenic vaginal yeast isolates. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2001;23(2):61-64. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11484411>.
- Kaur S., Sur R., Liebel F.T., Southall M.D. Induction of Prostaglandin D2 through the p38 MAPK Pathway Is Responsible for the Antipruritic Activity of Sertaconazole Nitrate. *J Invest Dermatol*. 2010;130(10):2448-2456. doi: 10.1038/jid.2010.152.
- Sur R., Babad J.M., Garay M., Liebel F.T., Southall M.D. Anti-Inflammatory Activity of Sertaconazole Nitrate Is Mediated via Activation of a p38-COX-2-PGE2 Pathway. *J Invest Dermatol*. 2008;128(2):336-344. doi: 10.1038/sj.jid.5700972.
- Хамаганова И.В. Местная терапия вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология*. 2012;(4-2):122-124. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Mestnaya-terapiya-vulvovaginalnogo-kandidoza.html>.
- Вознесенская Н.В., Харитонов В.М., Бурганова Р.Ф., Истомина Н.С., Саакян Г.К. Сертаконазол (залаин) в лечении вульвовагинального кандидоза у беременных. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2013;(2):36-39. Режим доступа: <https://www.old.ulsu.ru/images/stories/antipoviv/ulsub-ook/2013/2-2013.pdf>.

- zole against pathogenic vaginal yeast isolates. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2001;23(2):61-64. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11484411>.
20. Kaur S., Sur R., Liebel F.T., Southall M.D. Induction of Prostaglandin D2 through the p38 MAPK Pathway Is Responsible for the Antipruritic Activity of Sertaconazole Nitrate. *J Invest Dermatol.* 2010;130(10):2448-2456. doi: 10.1038/jid.2010.152.
21. Sur R., Babad J.M., Garay M., Liebel F.T., Southall M.D. Anti-Inflammatory Activity of Sertaconazole Nitrate Is Mediated via Activation of a p38-COX-2-PGE2 Pathway. *J Invest Dermatol.* 2008;128(2):336-344. doi: 10.1038/sj.jid.5700972.
22. Khamaganova I.V. Topical therapy for vulvovaginal candidiasis. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2012;(4-2):122-124. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Mestnaya-terapiya-vulvovaginalnogo-kandidoza.html>.
23. Vosnesenskaya N.V., Charitonov V.M., Burganova R.F., Istomina N.S., Saakyan K.G. Sertaconazol (zalain) in the treatment of vaginal candida during pregnancy. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal = Ulyanovsk Medico-biological Journal.* 2013;(2):36-39. (In Russ.) Available at: <https://www.old.ulsu.ru/images/stories/antipoviv/ulsu2013/2-2013.pdf>.

#### Информация об авторе:

**Эфендиева Зульфия Нурудиновна**, аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Институт профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; e-mail: [efendievaz@yandex.ru](mailto:efendievaz@yandex.ru).

#### Information about the author:

**Zul'fiya N. Efendiyeva**, postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproduction, Institute of Professional Education, 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): 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: [efendievaz@yandex.ru](mailto:efendievaz@yandex.ru).

## Терапия мужского бесплодия: анализ исследований

**И.А. Корнеев** ✉, ORCID: 0000-00001-7347-1901, e-mail: iakorneyev@yandex.ru

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

### Резюме

В статье проведен обзор исследований антиоксидантных свойств входящих в состав АндроДоза компонентов, а также результаты применения биокомплекса АндроДоз, на фоне которого у бесплодных мужчин наблюдалось увеличение концентрации, подвижности и доли нормальных форм сперматозоидов в эякуляте, снижение фрагментации ДНК сперматозоидов и повышение частоты наступления беременности при применении вспомогательных репродуктивных технологий, а также наступление зачатия естественным путем. Отсутствие нежелательных явлений и побочных эффектов применения АндроДоза позволяло рекомендовать его широкому кругу пациентов с патозооспермией и идиопатическим бесплодием.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, идиопатическое бесплодие, патозооспермия, антиоксидантная терапия, АндроДоз

**Для цитирования:** Корнеев И.А. Терапия мужского бесплодия: анализ исследований. *Медицинский совет*. 2019;(13):99-104. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-99-104.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Male infertility treatments: clinical overview

**Igor' A. Korneev** ✉, ORCID: 0000-00001-7347-1901, e-mail: iakorneyev@yandex.ru

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

### Abstract

The article provides an overview of studies of antioxidant properties of the components contained in AndroDoz, as well as the results of using AndroDoz biocomplex, due to which infertile men showed an increase in concentration, motility and percentage of sperm with a normal form in the ejaculate, a decrease in sperm DNA fragmentation and an increase in pregnancy rates after using assisted reproductive technologies, as well as getting pregnant naturally. Due to absence of adverse events and side effects, AndroDoz can be recommended to a wide range of patients with pathozoospermia and idiopathic infertility.

**Keywords:** male infertility, idiopathic infertility, pathozoospermia, antioxidant therapy, AndroDoz

**For citation:** Korneev I.A. Male infertility treatments: clinical overview. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):99-104. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-99-104.

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

### ВВЕДЕНИЕ

Бесплодие – это актуальная и социально значимая проблема, с которой сталкиваются около 15% супружеских пар [1]. По данным ВОЗ, в начале нынешнего столетия аномальные показатели эякулята обнаруживали примерно у половины мужчин, состоящих в бесплодном браке [2]. Наблюдения последних лет позволили обнаружить устойчивую тенденцию к постепенному снижению числа сперматозоидов у мужчин в развитых странах за период с 1973 по 2011 г. [3]. Несмотря на непрерывное совершенствование методов диагностики, причины снижения мужской фертильности во многих случаях остаются нераспознанными и в 40–60% случаев мужское бесплодие относят к категории идиопатического [4, 5].

Согласно современным представлениям снижение репродуктивной функции многих мужчин с идиопатическим бесплодием может быть обусловлено патологическим влиянием на сперматозоиды активных форм кислорода (АФК). В нормальных условиях АФК непрерывно образуются в процессе клеточного метаболизма, их

наличие в пределах физиологических значений поддерживает гиперактивацию, акросомную реакцию и капацитацию сперматозоидов и необходимо для успешного зачатия<sup>1</sup>. При этом в нормальных условиях избыток АФК может быть инактивирован с помощью антиоксидантной системы, однако их продукция, превышающая защитные возможности клетки, может привести к окислительному (окислительному) стрессу – серьезным повреждениям липидов, белков, клеточных мембран и молекул ДНК сперматозоидов. Это вызывает нарушение их подвижности и взаимодействия с яйцеклеткой, а также может привести к ошибкам объединения генетического материала хромосом отца и матери, неправильному развитию эмбриона и замиранию беременности на ранних сроках [6].

В настоящее время выявлены разнообразные факторы образа жизни, окружающей среды и состояния организма, способствующие активации молекулярно-клеточ-

<sup>1</sup> Saleh R.A., Agarwal A., 2002.

ных механизмов окислительного стресса и развитию бесплодия у мужчин: курение, злоупотребление алкоголем, контакты с гербицидами, фунгицидами, продуктами перегонки нефти, радиоактивное излучение, варикоцеле, ожирение, диабет, стресс, воспалительные заболевания половых органов, повышение температуры и др. [7, 8]. В то же время удалось доказать, что существуют антиоксиданты – витамины, минералы, аминокислоты и другие органические соединения, которые за счет усиления обменных процессов, активации ядерно-цитоплазматического транспорта, снижения активности воспаления и ослабления аутоиммунных реакций могут снизить окислительный стресс, а прием содержащих их препаратов бесплодными мужчинами приводит к улучшению параметров спермы, восстановлению ее функции и повышению частоты наступления беременности, в т. ч. и при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [9]. Несмотря на большое число публикаций, посвященных изучению влияния антиоксидантов на фертильность мужчин, накоплено недостаточно данных для того, чтобы дать основанные на высокой достоверности доказательства убедительные рекомендации в отношении дозировки, кратности и длительности приема каждого из них [10, 11]. Так как для использования в клинической практике доступен большой выбор препаратов, содержащих несколько антиоксидантов в разных дозировках, об их преимуществах можно судить лишь на основании результатов проведенных клинических исследований.

АндроДоз содержит L-аргинин, L-карнитин, L-карнозин, коэнзим Q10, глицирризиновую кислоту, цинк, витамин E, витамин A и селен в дозах, которые при рекомендованном режиме приема по 4 капсулы в день могут обеспечить 12–80% от уровня суточного потребления [12]. Положительное влияние входящих в комплекс АндроДоз веществ на мужскую фертильность подтверждено многими специалистами. Так, согласно результатам плацебо-контролируемых исследований прием L-карнитина способствовал увеличению концентрации и подвижности сперматозоидов у мужчин [13, 14]. Цинк и селен играют важную роль в регуляции гормонпродуцирующей функции яичка и поддержании адекватного уровня тестостерона, а также в стабилизации хроматина, обеспечении потребления кислорода сперматозоидами и капацитации<sup>2</sup>. О протективном эффекте цинка, препятствующем снижению подвижности сперматозоидов и развитию фрагментации ДНК сперматозоидов, писали R. Talevi и соавт., при этом отмечая, что он наблюдается преимущественно у мужчин с олигозооспермией [15]. Плацебо-контролируемые исследования применения 200–300 мг убихинона (коэнзима Q10) в день показали достоверное увеличение концентрации, подвижности и доли имеющих нормальное строение сперматозоидов после 3–6-месячного курса терапии [16–19]. Снижение на фоне приема витамина E концентрации в сперме малонового диальдегида – продукта, образующегося под действием АФК при дегградации полиненасыщенных

жиров и являющегося маркером оксидативного стресса, описали S.A. Suleiman и соавт. (1996), отметив при этом сопутствующее повышение подвижности сперматозоидов у мужчин с астенозооспермией и более высокую частоту зачатия естественным путем по сравнению с контрольной группой. Аналогичные свойства по снижению влияния АФК и защиты организма от ненасыщенных альдегидов, образующихся из суперокисленных жирных кислот клеточных мембран, имеются у l-карнозина, который также обладает антиапоптотическим эффектом и способствует восстановлению функции яичка после повреждения [20]. L-аргинин, являющийся субстратом NO-синтазы, участвует в реакциях утилизации глюкозы и фруктозы, необходимых для поддержания жизнеспособности сперматозоидов [21]. В лабораторных условиях на фоне более высоких концентраций L-аргинина наблюдали увеличение подвижности и капацитации сперматозоидов [22]. Известно, что ретинол (витамин A) является структурным компонентом клеточных мембран и обеспечивает антиоксидантную защиту организма: получены данные о его достоверно меньших концентрациях в крови у бесплодных мужчин по сравнению с фертильными, при этом также оказалось, что меньшим уровням ретинола соответствует большая степень фрагментации ДНК сперматозоидов [23].

Клинические эффекты сочетанного применения всех перечисленных компонентов в составе комплекса АндроДоз были изучены многими отечественными и зарубежными специалистами.

Первые результаты оценки эффективности применения АндроДоза у 138 мужчин с идиопатической патозооспермией были получены Г.В. Тер-Аванесовым по итогам плацебо-контролируемого исследования, которое показало способность препарата увеличивать концентрацию, подвижность и долю нормальных форм сперматозоидов, а также объем эякулята<sup>3</sup>. Эти результаты позднее были подтверждены Е.С. Дендеберовым и И.В. Виноградовым, которые у 104 пациентов, принимавших АндроДоз на протяжении 3 мес., обнаружили увеличение объема эякулята на 45,7%, концентрации сперматозоидов – на 18,5%, общей подвижности – на 33,7%, активной подвижности – на 38,4%, а количества морфологически нормальных форм – на 50%, а также А.А. Проскуриным и соавт., которые отметили у мужчин, принимавших АндроДоз, увеличение концентрации (в 1,53 раза), подвижности (в 7,43 раза), доли морфологически нормальных форм сперматозоидов (в 6,75 раза) и объема эякулята (в 1,95 раза) [24, 25]. Полученные данные послужили основанием для проведения последующих исследований с дизайном, который соответствовал большей убедительности полученных доказательств.

Так, под руководством академика РАН, профессора А.А. Камалова было проведено мультицентровое клиническое исследование применения АндроДоза у пациентов с патозооспермией и иммунологическим фактором infertility [26]. Через 3 мес. после начала терапии на фоне приема АндроДоза было обнаружено повышение основ-

<sup>2</sup> Ebisch I.M.W. et al., 2007.

<sup>3</sup> Тер-Аванесов Г.В. Эффективность препарата АндроДоз у мужчин с патозооспермией. М., 2011. Режим доступа: <https://docplayer.ru/39664594-Effektivnost-preparata-androdoz-u-muzhchin-s-patozoospermiey.html>.

ных показателей, характеризующих фертильность: объема эякулята, концентрации сперматозоидов, количества жизнеспособных и прогрессивно подвижных сперматозоидов, а также доли сперматозоидов, имеющих нормальное строение. Кроме того, лечение способствовало снижению вязкости эякулята и агглютинации сперматозоидов, а также приводило к увеличению уровня ингибина В крови, что позволило авторам предположить наличие у комплекса Андродоз антиоксидантных свойств, способствующих восстановлению сперматогенеза и нормализации функции тестикулярной ткани. Хороший и выраженный эффект терапии, которые определяли как повышение общего количества сперматозоидов, увеличение концентрации прогрессивно подвижных форм сперматозоидов и снижение концентрации антиспермальных антител на 30–49 и 50% и более, к моменту завершения лечения были обнаружены у 64 (88%) пациентов, в то время как отсутствие динамики выявлено лишь у 8 (11%) мужчин, а ухудшений отмечено не было ни у одного из получивших лечение. Положительный эффект терапии сохранялся и через 3 мес. после ее завершения, о чем свидетельствовали показатели контрольных спермограмм. За время наблюдения за пациентами не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления или побочной реакции, а также не наблюдалось значимых изменений основных клинико-лабораторных и биохимических показателей крови. Кроме того, партнерши 8 (11%) мужчин на фоне лечения получили беременность естественным путем.

В.В. Божедомов и соавт. [27] опубликовали результаты открытого рандомизированного многоцентрового проспективного исследования влияния 12-недельного курса терапии с применением биологически активной добавки Андродоз на показатели спермограммы у 33 мужчин с олигозооспермией в сочетании с астено- или тератозооспермией и идиопатическим бесплодием. Согласно полученным данным, у мужчин, принимавших Андродоз, произошло повышение концентрации сперматозоидов (в среднем на 5,3 млн), которое наблюдали у 58% пациентов, а также увеличение доли (в абсолютном значении – на 9% и на 82% к исходному значению) и количества сперматозоидов с быстрым поступательным движением – у 73% пациентов. Вместе с тем объем эякулята, число сперматозоидов с другим характером движения (категории В, С и D), а также доля патологических форм сперматозоидов за время наблюдения мужчин существенным образом не изменились. Несмотря на то что у пациентов контрольной группы, не получавших лечение, также произошли изменения показателей спермограммы, авторы убедились в том, что повышение концентрации и подвижности сперматозоидов у тех, кто принимал Андродоз, были более значимыми. При этом отмечалась невысокая продуктивность выполненного исследования, обусловленная небольшим количеством обследованных больных.

Отличающимися критериями включения и небольшим числом наблюдений, вероятно, можно объяснить несоответствие полученных результатов этой работы и ранее выполненного В.В. Божедомовым и соавт. [28] исследования 30 мужчин, у которых через 1,5 мес. применения

Андродоза не было обнаружено достоверных изменений основных показателей эякулята: объема, концентрации и доли подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов. В то же время было отмечено статистически значимое уменьшение повреждения ДНК сперматозоидов (в абсолютных значениях – на 4%), при этом положительная динамика фрагментации ДНК на фоне лечения Андродозом имела место у 67% мужчин. Также оказалось, что на фоне лечения значимо уменьшилась выраженность оксидативного стресса, что подтверждалось снижением продукции АФК отмытыми сперматозоидами, в среднем в 2–5 раз по сравнению с исходным уровнем. В связи с этим авторы сделали вывод о том, что терапия препаратом Андродоз может приводить к позитивным изменениям качества спермы даже у тех пациентов, у которых показатели спермограммы на фоне лечения не изменяются в лучшую сторону. Существует мнение о том, что уровень продукции АФК в нативной сперме может быть использован в качестве предиктора эффективности применения Андродоза: оказалось, что наиболее заметный эффект лечения наблюдался при умеренно повышенных уровнях АФК в нативной сперме (2–4 ЕД), меньший – при существенно повышенном содержании АФК и минимальный – при низких значениях АФК [12].

Особый интерес представляют результаты лечения комплексом Андродоз мужчин, которым впоследствии с целью преодоления бесплодия применяли ВРТ. Одним из инструментов, направленных на повышение эффективности ВРТ, является тест на связывание с гиалуриновой кислотой (НВА-тест), который позволяет произвести отбор зрелых и функционально состоятельных сперматозоидов, готовых к оплодотворению яйцеклетки. Изучение влияния терапии Андродозом на показатели НВА-теста и наступление беременности в протоколах ВРТ было проведено А.Ю. Поповой и соавт. [29]. При этом оказалось, что после приема препарата доля пациентов с нормальной концентрацией сперматозоидов в эякуляте увеличилась с 68 до 76%. К тому же отмечалась положительная динамика подвижности сперматозоидов у пациентов, имевших значения этого показателя до лечения в пределах 15–32%, и увеличение количества морфологически нормальных форм сперматозоидов. В то же время показатели оценки НВА-теста и частота наступления беременности после первой попытки применения ВРТ у мужчин, получивших лечение, оказались значительно более высокими по сравнению с аналогичными показателями не получавших Андродоз мужчин в контрольной группе, что позволило авторам рекомендовать терапию Андродозом для усиления воздействия на функциональную способность сперматозоидов и повышения частоты положительных исходов программ ВРТ.

Сравнительное исследование применения препарата Андродоз и L-карнитина у мужчин с идиопатическим нарушением фертильности предприняли А.И. Неймарк и соавт. [30]. Оказалось, что 30-дневный курс лечения привел к сохранявшемуся через 2 мес. после окончания приема препарата достоверному увеличению объема эякулята, количества сперматозоидов, жизнеспособности сперматозоидов, количества сперматозоидов с нор-

мальной морфологией и количества прогрессивно подвижных сперматозоидов (на 78, 81%, в 1,35, 1,57 и 2 раза соответственно), в то время как после назначения 300 мг L-карнитина в сутки повышение этих показателей не достигло порога достоверности. Авторы отметили, что применение Андродоза способствовало повышению значимых для зачатия показателей эякулята также у мужчин, у которых исходные показатели спермограммы соответствовали референтным значениям, рекомендованным ВОЗ в 2010 г., при этом ни у одного пациента не было зарегистрировано нежелательных явлений [31].

М.К. Алчинбаев и соавт. использовали Андродоз у пациентов с патозооспермией через 3–6 мес. после варикоцелэктомии и у 46 (92%) мужчин обнаружили улучшения показателей эякулята по сравнению с исходными: прирост среднего показателя концентрации составил 96%, а доли прогрессивно подвижных сперматозоидов – 69% [32]. Повышение объема эякулята, концентрации сперматозоидов, подвижности, доли живых и морфологически нормальных сперматозоидов и снижение индекса фрагментации ДНК после оперативной коррекции варикоцеле по Мармару на фоне приема Андродоза также выявили А.И. Неймарк и соавт., в то время как в контрольной группе, получившей только варикоцелэктомию, динамика этих показателей оказалась недостоверной [33].

О повышении концентрации и подвижности сперматозоидов, а также увеличении числа сперматозоидов, имеющих нормальное строение, у мужчин, принимавших Андродоз после рентгенэндоваскулярной склеротерапии тестикулярных вен, также писали О.Б. Жуков и соавт., а об аналогичных признаках повышения фертильности эякулята на фоне флеботропной терапии у мужчин с варикозной болезнью таза сообщили А.Ю. Цуканов и Р.В. Ляшев [34, 35].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования применения комплекса Андродоз в дозе 4 капс/сут позволяют

сделать вывод о положительном влиянии терапии на мужчин с нарушением фертильности различного генеза. Эти работы в целом подтверждают современные представления [9] о способности антиоксидантов увеличивать концентрацию и подвижность сперматозоидов, уменьшать фрагментацию ДНК сперматозоидов и увеличивать частоту наступления беременности, а также свидетельствуют о том, что применение сочетания содержащихся в Андродозе доз L-карнозина, карнитина, коэнзима Q10, глицирризиновой кислоты, селена, цинка, витаминов А и Е может иметь преимущества перед монотерапией этими отдельно взятыми компонентами. Наряду с этим, представленный обзор согласуется с пониманием того, что антиоксидантная терапия оказывается эффективной не у всех мужчин. Выявленные авторами различия эффективности лечения в сравнительно небольших группах пациентов можно объяснить отличиями распределения в них мужчин, у которых применение антиоксидантов может привести к благоприятным изменениям эякулята. В связи с этим перспективным представляется стандартизация подходов к количественной оценке маркеров оксидативного стресса в эякуляте и продолжение исследований их прогностической ценности по отношению к проведению антиоксидантной терапии вообще и использованию комплекса Андродоз в частности. В то же время отсутствие нежелательных явлений и побочных эффектов применения Андродоза позволяет рекомендовать его широкому кругу пациентов с патозооспермией и идиопатическим бесплодием.

Очевидно, что дальнейшее наблюдение за пациентами, получающими Андродоз, и последующий анализ полученных результатов позволят расширить представления о степени влияния его компонентов на параметры спермограммы и вероятность наступления беременности и будут способствовать преодолению проблемы бесплодия в браке.



Поступила / Received 05.08.2019  
Отрецензирована / Review 02.09.2019  
Отрецензирована / Review 10.09.2019  
Принята в печать / Accepted 18.09.2019

## Список литературы

1. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;(13):37. doi: 10.1186/s12958-015-0032-1.
2. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2015;(13):37. Available at: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-015-0032-1>.
3. Levine H., Jørgensen N., Martino-Andrade A., Mendiola J., Weksler-Derri D., Mindlis I., Pinotti R., Swan S.H. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update.* 2017;23(6):646-659. doi: 10.1093/humupd/dmx022.
4. Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S. (Ed.). *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction.* 3rd. 2010;(629). doi: 10.1007/978-3-540-78355-8.
5. Punab M., Poolamets O., Paju P., Vihlajev V., Pomm K., Ladva R., Korrovits P., Laan M. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod.* 2017;32(1):18-31. doi: 10.1093/humrep/dew284.
6. Kamkar N., Ramezani F., Sabbaghian M. The relationship between sperm DNA fragmentation, free radicals and antioxidant capacity with idiopathic repeated pregnancy loss. *Reprod Biol.* 2018;18(4):330-335. doi: 10.1016/j.repbio.2018.11.002.
7. Brody S.A. Мужское бесплодие и окислительный стресс: роль диеты, образа жизни и пищевых добавок. *Андрология и генитальная хирургия.* 2014;15(3):33-41. doi: 10.17650/2070-9781-2014-3-33-41.
8. Sabeti P., Pourmasumi S., Rahiminia T. et al. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2016;14(4):231–240. doi: 10.17650/2070-9781-2014-3-33-41.
9. Smits R.M., Mackenzie-Proctor R., Yazdani A., Stankiewicz M.T., Jordan V., Showell M.G. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2019;(3):CD007411. doi: 10.1002/14651858.CD007411.pub4.
10. Jungwirth A., Diemer T., Kopa Z., Krausz C., Minhas S., Tournaye H. *Male Infertility. EAU guidelines.* Available at: <https://uroweb.org/guideline/male-infertility/>.
11. Omar M.I., Pal R.P., Kelly B.D., Bruins H.M., Yuan Y., Diemer T., Krausz C., Tournaye H., Kopa Z., Jungwirth A., Minhas S. Benefits of Empiric Nutritional and Medical Therapy for Semen Parameters and Pregnancy and Live Birth Rates in Couples with Idiopathic Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019;75(4):615-625. doi: 10.1016/j.eururo.2018.12.022.

12. Божедомов В.А., Камалов А.А., Божедомова Г.Е., Козлова В.И., Камарина Р.А., Епанчинцева Е.А. Применение комплекса нутриентов при идиопатическом мужском бесплодии в форме астено- и/или тератозооспермии: поиск предикторов эффективности лечения (предварительные результаты). *Урология*. 2018;(5):53-59. doi: 10.18565/urology.2018.5.53-59.
13. Mehni N.M., Ketabchi A.A., Hosseini E. Combination effect of Pentoxifylline and L-carnitine on idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Iran J Reprod Med*. 2014;12(12):817-824. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4330662/>.
14. Haje M., Naoom R. Combined Tamoxifen and L-Carnitine Therapies for the Treatment of Idiopathic Male Infertility Attending Intracytoplasmic Sperm Injection: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Infertility and Fetal Medicine*. 2015;6(1):20-24. doi: 10.50005/jp-journals-10016-1096.
15. Talevi R., Barbato V., Fiorentino I., Braun S., Longobardi S., Gualtieri R. Protective effects of in vitro treatment with zinc, d-aspartate and coenzyme q10 on human sperm motility, lipid peroxidation and DNA fragmentation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;(11):81. doi: 10.1186/1477-7827-11-81.
16. Nadjarzadeh A., Shidfar F., Amirjannati N., Vafa M.R., Motevalian S.A., Gohari M.R., Nazeri Kakhki S.A., Akhondi M.M., Sadeghi M.R. Effect of Coenzyme Q10 supplementation on antioxidant enzymes activity and oxidative stress of seminal plasma: a double-blind randomised clinical trial. *Andrologia*. 2014;46(2):177-183. doi: 10.1111/and.12062.
17. Safarinejad M.R., Safarinejad S., Shafiei N., Safarinejad S. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*. 2012;188(2):526-531. doi: 10.1016/j.juro.2012.03.131.
18. Nadjarzadeh A., Sadeghi M.R., Amirjannati N., Vafa M.R., Motevalian S.A., Gohari M.R., Akhondi M.A., Yavari P., Shidfar F. Coenzyme Q10 improves seminal oxidative defense but does not affect on semen parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(8):e224-228. doi: 10.3275/7572.
19. Safarinejad M.R. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *J Urol*. 2009;182(1):237-248. doi: 10.1016/j.juro.2009.02.121.
20. Haeri S.A., Rajabi H., Fazelipour S., Hosseineimehr S.J. Carnosine mitigates apoptosis and protects testicular seminiferous tubules from gamma-radiation-induced injury in mice. *Andrologia*. 2014;46(9):1041-1046. doi: 10.1111/and.12193.
21. Srivastava S., Desai P., Coutinho E., Govil G. Mechanism of action of L-arginine on the vitality of spermatozoa is primarily through increased biosynthesis of nitric oxide. *Biol Reprod*. 2006;74(5):954-8. doi: 10.1095/biol-reprod.105.046896.
22. Maciel V.L. Jr., Caldas-Bussiere M.C., Silveira V., Reis R.S., Rios A.F.L., Paes de Carvalho C.S. L-arginine alters the proteome of frozen-thawed bovine sperm during in vitro capacitation. *Theriogenology*. 2018;(119):1-9. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.06.018.
23. Ghyasvand T., Goodarzi M.T., Amiri I., Karimi J., Ghorbani M. Serum levels of lycopene, beta-carotene, and retinol and their correlation with sperm DNA damage in normospermic and infertile men. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2015;13(12):787-792. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27141539>.
24. Дендеберов Е.С., Виноградов И.В. Опыт применения биокомплекса Андродоз для фертилизации больных с идиопатической патоспермией. *Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология*. 2014;(4):24-26. Режим доступа: <http://umedp.ru/upload/iblock/82a/82a3556498688e097f2115f436b07fb7.pdf>.
25. Проскурин А.А., Голубкин Е.А., Поливин П.А., Казарян Э.Э. Сравнительная оценка комплексной терапии идиопатического бесплодия. *Проблемы репродукции*. 2013;(6):70-71. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-reproduktus/ij/2013/6/031025-72172013614>.
26. Камалов А.А., Абоян И.А., Ситдыкова М.Э., Цуканов А.Ю., Теодорович О.В., Медведев В.Л., Комяков Б.К., Журавлев В.Н., Новиков А.И., Еркович А.А., Охоботов Д.А., Карпов В.К., Зубков А.Ю. Применение биологически активного комплекса Андродоз® у пациентов с патоспермией и иммунологическим фактором инфертильности. Результаты мультицентрового клинического исследования. *Фарматека. Акушерство, гинекология, уронефрология*. 2014;(4):32-43. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/1321>.
27. Божедомов В.А., Камалов А.А., Божедомова Г.Е., Козлова В.И., Камарина Р.А., Епанчинцева Е.А. Влияние биологически активной добавки «Андродоз»® на показатели спермограммы у мужчин с идиопатическим бесплодием в форме олигозооспермии в сочетании с астено- и/или тератозооспермией: данные открытого рандомизированного многоцентрового проспективного исследования. *Андрология и генитальная хирургия*. 2019;20(1):108-119. doi: 10.17650/2070-9781-2019-20-1-108-119.
28. Божедомов В.А., Липатова Н.А., Божедомова Г.Е. и др. Применение комплекса нутриентов для лечения мужского бесплодия РМЖ. 2016;(23):1546-1552. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Primenenie\\_kompleksa\\_nutrientov\\_dlya\\_lecheniya\\_tughskogo\\_besplodiya/#ixzz5z8EErF7d](https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Primenenie_kompleksa_nutrientov_dlya_lecheniya_tughskogo_besplodiya/#ixzz5z8EErF7d).
29. Попова А.Ю., Овчинников Р.И., Гамидов С.И., Антиоксидантная терапия улучшает показатели НВА-теста у мужчин с бесплодием при подготовке к программам вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО/ИКСИ). *Урология*. 2019;(1):90-96. doi: 10.18565/urology.2019.1.90-96.
30. Неймарк А.И., Клепикова И.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А. Применение препарата Андродоз у мужчин с нарушением фертильности. *Андрология и генитальная хирургия*. 2013;14(4):49-52. doi: 10.17650/2070-9781-2013-4-49-52.
31. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th edn. 2010. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44261/9789241547789\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44261/9789241547789_eng.pdf?sequence=1).
32. Алчинбаев М.К., Медеубеков У.Ш., Хусаинов Т.Э., Мухамеджан И.Т. Новые подходы к лечению патоспермии. *Урология*. 2013;(2):46-49. Режим доступа: <https://urologyjournal.ru/ru/archive/article/11621>.
33. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Давыдов А.В., Ноздрачев Н.А., Борисенко Д.В., Архипов Д.О., Борисова О.Г., Семенова Н.А. Методы коррекции фрагментации ДНК сперматозоидов в сочетании с варикоцеле у мужчин с бесплодием в браке. *РМЖ*. 2017;(8):506-510. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Metody\\_korrekcii\\_fragmentacii\\_DNK\\_spermatozoidov\\_v\\_sochetanii\\_s\\_varikocеле\\_u\\_muzhchin\\_s\\_besplodiem\\_v\\_brake/#ixzz5z1D1H0ha](https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Metody_korrekcii_fragmentacii_DNK_spermatozoidov_v_sochetanii_s_varikocеле_u_muzhchin_s_besplodiem_v_brake/#ixzz5z1D1H0ha).
34. Жуков О.Б., Уколов В.А., Жуков А.А. Комплексная терапия патоспермии у больных после рентгенэндоваскулярной склеротерапии тестикулярных вен. *Андрология и генитальная хирургия*. 2012;13(4):70-77. doi: 10.17650/2070-9781-2012-4-70-77.
35. Цуканов А.Ю., Ляшев Р.В. Варикозная болезнь малого таза как причина патоспермии и пути ее коррекции. *Андрология и генитальная хирургия*. 2014;15(2):74-80. doi: 10.17650/2070-9781-2014-2-74-80.

## References

1. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:37. doi: 10.1186/s12958-015-0032-1.
2. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2015;(13):37. Available at: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-015-0032-1>.
3. Levine H., Jørgensen N., Martino-Andrade A., Mendiola J., Weksler-Derri D., Mindlis I., Pinotti R., Swan S.H. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23(6):646-659. doi: 10.1093/humupd/dmx022.
4. Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S. (Ed.). *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*. 3rd. 2010;(629). doi: 10.1007/978-3-540-78355-8.
5. Punab M., Poolamets O., Paju P., Vihlajev V., Pomm K., Ladva R., Korrovits P., Laan M. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod*. 2017;32(1):18-31. doi: 10.1093/humrep/dew284.
6. Kamkar N., Ramezani F., Sabbaghian M. The relationship between sperm DNA fragmentation, free radicals and antioxidant capacity with idiopathic repeated pregnancy loss. *Reprod Biol*. 2018;18(4):330-335. doi: 10.1016/j.repbio.2018.11.002.
7. Brody S.A. Male factor infertility and oxidative stress: role of diet, lifestyle and nutritional supplements. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Male Surgery*. 2014;15(3):33-41. (In Russ.) doi: 10.17650/2070-9781-2014-3-33-41.
8. Sabeti P., Pourmasumi S., Rahiminia T. et al. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2016;14(4):231-240. doi: 10.17650/2070-9781-2014-3-33-41.
9. Smits R.M., Mackenzie-Proctor R., Yazdani A., Stankiewicz M.T., Jordan V., Showell M.G. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Syst. Rev*. 2019;(3):CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub4.
10. Jungwirth A., Diemer T., Kopa Z., Krausz C., Minhas S., Tournaye H. *Male Infertility. EAU guidelines*. Available at: <https://uroweb.org/guideline/male-infertility/>.
11. Omar M.I., Pal R.P., Kelly B.D., Bruins H.M., Yuan Y., Diemer T., Krausz C., Tournaye H., Kopa Z.,

- Jungwirth A., Minhas S. Benefits of Empiric Nutritional and Medical Therapy for Semen Parameters and Pregnancy and Live Birth Rates in Couples with Idiopathic Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019;75(4):615-625. doi: 10.1016/j.eururo.2018.12.022.
12. Bozhedomov V.A., Kamalov A.A., Bozhedomova G.E., Kozlova V.I., Kamarina R.A., Epanchintseva E.A. The use of nutrient complexes in idiopathic male infertility associated with asteno- and/or teratozoospermia: the search of predictors of treatment efficiency (preliminary results). *Urologiya = Urologia.* 2018;(5):53-59. (In Russ.) doi: 10.18565/urology.2018.5.53-59.
  13. Mehni N.M., Ketabchi A.A., Hosseini E. Combination effect of Pentoxifylline and L-carnitine on idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Iran J Reprod Med.* 2014;12(12):817-824. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4330662/>.
  14. Haje M., Naom R. Combined Tamoxifen and L-Carnitine Therapies for the Treatment of Idiopathic Male Infertility Attending Intracytoplasmic Sperm Injection: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Infertility and Fetal Medicine.* 2015;6(1):20-24. doi: 10.5005/jp-journals-10016-1096.
  15. Talevi R., Barbato V., Fiorentino I., Braun S., Longobardi S., Gualtieri R. Protective effects of in vitro treatment with zinc, d-aspartate and coenzyme q10 on human sperm motility, lipid peroxidation and DNA fragmentation. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;(11):81. doi: 10.1186/1477-7827-11-81.
  16. Nadjarzadeh A., Shidfar F., Amirjannati N., Vafa M.R., Motevalian S.A., Gohari M.R., Nazeri Kakhki S.A., Akhondi M.M., Sadeghi M.R. Effect of Coenzyme Q10 supplementation on antioxidant enzymes activity and oxidative stress of seminal plasma: a double-blind randomized clinical trial. *Andrologia.* 2014;46(2):177-183. doi: 10.1111/and.12062.
  17. Safarinejad M.R., Safarinejad S., Shafiei N., Safarinejad S. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol.* 2012;(188(2):526-531. doi: 10.1016/j.juro.2012.03.131.
  18. Nadjarzadeh A., Sadeghi M.R., Amirjannati N., Vafa M.R., Motevalian S.A., Gohari M.R., Akhondi M.A., Yavari P., Shidfar F. Coenzyme Q10 improves seminal oxidative defense but does not affect on semen parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(8):224-228. doi: 10.3275/7572.
  19. Safarinejad M.R. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *J Urol.* 2009;182(1):237-248. doi: 10.1016/j.juro.2009.02.121.
  20. Haeri S.A., Rajabi H., Fazelipour S., Hosseini Mehdi S.J. Carnosine mitigates apoptosis and protects testicular seminiferous tubules from gamma-radiation-induced injury in mice. *Andrologia.* 2014;46(9):1041-1046. doi: 10.1111/and.12193.
  21. Srivastava S., Desai P., Coutinho E., Govil G. Mechanism of action of L-arginine on the vitality of spermatozoa is primarily through increased biosynthesis of nitric oxide. *Biol Reprod.* 2006;74(5):954-8. doi: 10.1095/biol-reprod.105.046896.
  22. Maciel V.L. Jr., Caldas-Bussiere M.C., Silveira V., Reis R.S., Rios A.F.L., Paes de Carvalho C.S. L-arginine alters the proteome of frozen-thawed bovine sperm during in vitro capacitation. *Theriogenology.* 2018;(119):1-9. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.06.018.
  23. Ghyasvand T., Goodarzi M.T., Amiri I., Karimi J., Ghorbani M. Serum levels of lycopene, beta-carotene, and retinol and their correlation with sperm DNA damage in normospermic and infertile men. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2015;13(12):787-792. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27141539>.
  24. Dendeberov Ye.S., Vinogradov I.V. Experience of Using Biocomplex AndroDoz for Fertilization Patients with Idiopathic Pathospermia. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i nefrologiya = Effective Pharmacotherapy. Urology and Nephrology.* 2014;(4):24-26. (In Russ.) Available at: <http://umedp.ru/upload/iblock/82a/82a3556498688e097f2115f436b07fb7.pdf>.
  25. Proskurin A.A., Golubkin E.A., Polivin P.A., Kazarian E.E. The comparative assessment of efficacy of idiopathic infertility therapy. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction.* 2013;(6): 65-66. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/problems-reproduktivnoy/2013/6/031025-72172013614>.
  26. Kamalov A.A., Aboyan I.A., Sitdykova M.E., Tsukanov A.Y., Teodorovich O.V., Medvedev V.L., Komyakov B.K., Zhuravlev V.N., Novikov A.I., Erkovich A.A., Okhobotov D.A., Karpov V.K., Zubkov A.Yu. Application of biologically active complex Androdoz® in patients with pathospermia and immunological factor of infertility: results of multicenter clinical trial. *Farmateka. Akusherstvo, ginekologiya, urologiya = Farmateka. Obstetrics, Gynecology, Neurophrology.* 2014;(4):32-43. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/13214>.
  27. Bozhedomov V.A., Kamalov A.A., Bozhedomova G.E., Kozlova V.I., Kamarina R.A., Epanchintseva E.A. Effect of the AndroDoz® nutritional supplement on spermogram values in men with idiopathic infertility in the form of oligospermia in combination with asteno- and/or teratozoospermia: data from an open randomized prospective multicenter study. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery.* 2019;20(1):108-119. (In Russ.) doi: 10.17650/2070-9781-2019-20-1-108-119.
  28. Bozhedomov V.A., Lipatova N.A., Bozhedomova G.E., Shcherbakova E.V., Komarina R.A. Food additive for male infertility. *RMZH = RMJ.* 2016;(23):1546-1552. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Primenenie\\_kompleksa\\_nutrientov\\_dlya\\_lecheniya\\_mughskogo\\_besplodiya/#ixzz528EErF7d](https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Primenenie_kompleksa_nutrientov_dlya_lecheniya_mughskogo_besplodiya/#ixzz528EErF7d).
  29. Popova A.Yu., Ovchinnikov R.I., Gamidov S.I. HBA-test in infertile men during a preparation for assisted reproductive technology (IVF/ICSI). *Urologiya = Urologia.* 2019;(1):90-96. (In Russ.) doi: 10.18565/urology.2019.1.90-96.
  30. Neymark A.I., Klepikova I.I., Neymark B.A., Nozdrachev N.A. Androdoz use of the drug in men with impaired fertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery.* 2013;14(4):49-52. (In Russ.) doi: 10.17650/2070-9781-2013-4-49-52.
  31. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th edn. 2010. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44261/9789241547789\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44261/9789241547789_eng.pdf?sequence=1).
  32. Alchinbayev M.K., Medvedev U.S., Khusainov T.E., Mukhamedzhan I.T. New approaches to the treatment of pathospermia. *Urologiya = Urologia.* 2013;(2):46-49. (In Russ.) Available at: <https://urologyjournal.ru/ru/archive/article/11621>.
  33. Neimark A.I., Neimark B.A., Davydov A.V. et al. Methods of correcting the fragmentation of sperm DNA in combination with varicocele in men with infertility in marriage. *RMGH = RMJ.* 2017;(8):506-510. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Metody\\_korrekcii\\_fragmentacii\\_DNK\\_spermatozoidov\\_v\\_sochetanii\\_s\\_varikocelom\\_u\\_mughchin\\_s\\_besplodiem\\_v\\_brake/#ixzz5z1CizyaS](https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Metody_korrekcii_fragmentacii_DNK_spermatozoidov_v_sochetanii_s_varikocelom_u_mughchin_s_besplodiem_v_brake/#ixzz5z1CizyaS).
  34. Zhukov O.B., Ukolov V.A., Zhukov A.A. Combined therapy pathospermia patients after endovascular sclerotherapy of testicular veins. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery.* 2012;13(4):70-77. (In Russ.) doi: 10.17650/2070-9781-2012-4-70-77.
  35. Tsukanov A.Y., Lyashev R.V. Small pelvic varices as a cause of pathospermia and ways of its correction. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery.* 2014;15(2):74-80. (In Russ.) doi: 10.17650/2070-9781-2014-2-74-80.

### Информация об авторе:

**Корнеев Игорь Алексеевич**, д.м.н., профессор кафедры урологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; медицинский директор, Международный центр репродуктивной медицины; 197350, Россия, Санкт-Петербург, пр. Комендантский, д. 53, корп. 1А; e-mail: iakorneyev@yandex.ru

### Information about the author:

**Igor' A. Korneev**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Urology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Public Health of the Russian Federation; 6-8, L'va Tolstogo Str., Saint Petersburg, 197022, Russia, Medical Director, International Center of Reproductive Medicine; 53/1A, Komendantskiy Pr., Saint Petersburg, 197350, Russia; e-mail: iakorneyev@yandex.ru

## Генитоуринарный менопаузальный синдром: диагностика и принципы лечения

**Е.И. Ермакова**, к.м.н. ORCID: 0000-0002-6629-051X, e-mail: ermakova.health@mail.ru

Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

### Резюме

**Цель:** представление базовых клинических научных данных, основанных на современных доказательствах информации об анатомо-физиологических изменениях в урогенитальном тракте в пери- и постменопаузе и принципов ведения женщин с генитоуринарным менопаузальным синдромом.

**Материал и методы:** Проведен обзор отечественных и зарубежных источников, посвященных распространенности, современной диагностике и методам лечения вагинальной атрофии.

**Результаты:** в настоящей статье приведена современная терминология, данные об этиопатогенезе, клинике, диагностике и методах лечения ВВА, приведены клинические примеры.

**Ключевые слова:** постменопауза, урогенитальные расстройства, вульвовагинальная атрофия, генитоуринарный менопаузальный синдром, сухость влагалища, диспареуния

**Для цитирования:** Ермакова Е.И. Генитоуринарный менопаузальный синдром: диагностика и принципы лечения. *Медицинский совет*. 2019;(13):106-111. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-106-111.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Genitourinary menopausal syndrome: diagnosis and treatment principles

**Elena I. Ermakova**, Cand. of Sci. (Med) ORCID: 0000-0002-6629-051X, e-mail:

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; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia

### Abstract

**Aim:** Presentation of basic clinical scientific data based on modern evidence of anatomical and physiological changes in the urogenital tract in peri- and postmenopause and the principles of management of women with genitourinary menopausal syndrome.

**Material and methods:** The review of domestic and foreign sources devoted to prevalence, modern diagnostics and methods of vaginal atrophy treatment was carried out.

**Results:** the present article contains modern terminology, data on etiopathogenesis, clinic, diagnostics and treatment methods of VVA, clinical examples.

**Keywords:** postmenopause, urogenital disorders, vulvovaginal atrophy, genitourinary menopausal syndrome, vaginal dryness, dyspareunia

**For citation:** Ermakova E.I. Genitourinary menopausal syndrome: diagnostics and treatment principles. *Meditsinskiy совет = Medical Council*. 2019;(13):106-111. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-106-111.

**Conflict of interest:** the author declares that there is no conflict of interest.

### ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем в гинекологии, резко снижающей качество жизни у женщин в климактерии, является синдром вульвовагинальной атрофии (ВВА).

В отличие от вазомоторных симптомов, которые проходят со временем, симптомы ВВА, как правило, возникают в перименопаузе и прогрессируют в постменопаузальном периоде, приводя к функциональным и анатомическим изменениям [1].

У 15% женщин в перименопаузе и 40–57% женщин в постменопаузе отмечаются симптомы ВА, такие как сухость влагалища – 27–55%, жжение и зуд – 18%, дис-

пареуния – 33–41%, а также повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям органов малого таза – 6–8%, что значительно ухудшает состояние здоровья, негативно влияет на общее и сексуальное качество жизни [1–3]. У 41% женщин в возрасте 50–79 лет есть хотя бы один из симптомов ВА [4].

Слизистая оболочка влагалища состоит из четырех основных слоев эпителиальных клеток: базальный слой; парабазальный слой (или митотически-активный); промежуточный гликоген-содержащий слой; поверхностный (слушивающийся). Эстрогеновые рецепторы располагаются в основном в базальном и парабазальном слоях влага-

лица и практически отсутствуют в промежуточном и поверхностном [5]. Митотическая активность базального и парабазального слоев эпителия влагалищной стенки блокируется при дефиците половых стероидов. Следствием прекращения пролиферативных процессов во влагалищном эпителии является исчезновение гликогена – питательной среды для лактобактерий. Это ведет к полной элиминации из влагалищного биотопа его основного компонента – лактобацилл [5, 6].

Перекись-продуцирующие лактобациллы, преобладающие в микробиоценозе влагалища у женщин репродуктивного возраста, играют ключевую роль в предотвращении появления заболеваний урогенитального тракта. Вследствие расщепления гликогена, который образуется в эпителии влагалища при условии наличия достаточного количества эстрогенов, образуется молочная кислота, обеспечивающая кислую среду влагалища (в пределах колебаний pH от 3,8 до 4,4). Подобный защитный механизм приводит к подавлению роста патогенных и условно-патогенных бактерий. В период постменопаузы слизистая оболочка влагалища утрачивает эти защитные свойства, истончается, легко травмируется с последующим инфицированием не только патогенными, но и условно-патогенными микроорганизмами [6].

Физические признаки атрофии слизистой вульвы и влагалища включают истончение эпителия, уменьшение вагинальной складчатости, побледнение, наличие петехиальных кровоизлияний, признаков воспаления. Происходит потеря упругости тканей, подкожно-жировой клетчатки и выпадение лобковых волос, снижается секреторная активность бартолиновых желез [5, 6].

Учитывая единое эмбриональное происхождение структур мочевой и половой систем, а также наличие рецепторов к половым стероидам во всех структурах урогенитального тракта, патологические изменения в пери- и постменопаузе развиваются в уретре, мочевом пузыре, мышцах и связках малого таза, что выражается в возникновении недержания мочи в покое и при напряжении, частых, болезненных мочеиспусканиях и рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей [2]. Однако термин «вульвовагинальная атрофия» не охватывает данные изменения. Тем не менее распространенность нарушений мочеиспускания у женщин в пери- и постменопаузе достаточно высока. Naprel и соавт., изучив данные 21 эпидемиологического исследования, проведенных в разных странах мира, сообщили, что в группе женщин в возрасте от 30 до 60 лет распространенность недержания мочи составила 21,5%, а в группе женщин старше 60 лет – 44%. Большинство женщин с нарушениями мочеиспускания старше 45 лет указывают на совпадение начала заболевания с наступлением менопаузы. Прослеживается связь распространенности симптомокомплекса с длительностью постменопаузы и увеличением ее с 1,5% при постменопаузе до 5 лет до 71,4% при длительности постменопаузы более 20 лет [1].

Вызывал споры тот факт, что термин «атрофический вагинит» подразумевает наличие воспаления. Однако в работах, посвященных проблеме вагинальной атрофии

(ВА), не было выявлено массивной колонизации влагалища условно-патогенными микроорганизмами (УПМ), в частности энтерококками, стрептококками, кишечными палочками, и количество лейкоцитов не превышало 10 в поле зрения, что может свидетельствовать об отсутствии воспалительной реакции во влагалище. К тому же термин «атрофия» вызывает негативное отношение у женщин старшего возраста [7]. Учитывая вышеизложенное, в ходе специальной консенсусной конференции еще в 2012 г. эксперты Международного общества по изучению женского сексуального здоровья (International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH)) и Североамериканского сообщества по менопаузе (North American Menopause Society – NAMS) предложили заменить используемый в настоящее время термин «вульвовагинальная атрофия» на термин «genitourinary syndrome of menopause» (GSM) – «генитоуринарный менопаузальный синдром» (ГУМС). По их мнению, он является с медицинской точки зрения более точным, всеобъемлющим и приемлемым для клиницистов, исследователей, преподавателей, пациенток и СМИ. Комиссии NAMS и ISSWSH утвердили новую терминологию в 2014 г. В РФ новая терминология утверждена в 2015 г. комиссией Российской ассоциации по менопаузе [1].

**Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС)** – симптомокомплекс, ассоциированный со снижением эстрогенов и других половых стероидов, включающий в себя изменения, возникающие в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре. Урогенитальные симптомы, обусловленные дефицитом эстрогенов, характеризуются физиологическими и анатомическими изменениями [1, 2].

#### **Симптомы ГУМС:**

##### *Вульва*

- повышенная чувствительность к химическим и физическим раздражителям, механическим повреждениям и инфекциям;
- зуд;
- отек и болезненные ощущение (вульводиния)

##### *Влагалище*

- сухость и недостаточное увлажнение;
- диспареуния (боль и/или дискомфорт при половом акте);
- ощущение жжения и зуда;
- замедленное заживление механических повреждений и послеоперационных ран;
- рецидивирующие вагинальные выделения;
- кровоточивость вагинальной слизистой;
- посткоитальные кровяные выделения;
- снижение либидо, оргазма

##### *Мочевой пузырь и уретра*

- поллакиурия (частые мочеиспускания – более 8 раз в день);
- ноктурия (любое пробуждение ночью для мочеиспускания без преобладания ночного диуреза над дневным);
- никтурия – преобладание ночного диуреза над дневным;
- цисталгия (частые болезненные мочеиспускания при отсутствии объективных признаков поражения мочевого пузыря);

- стрессовое недержание мочи (при напряжении) – непроизвольная утечка мочи при чихании, кашле, смехе, сморкании, поднятии тяжести или физической нагрузке;
- ургентное недержание мочи – непроизвольная потеря мочи, возникающая сразу после внезапного резкого позыва к мочеиспусканию;
- смешанная форма недержания мочи – непроизвольные потери мочи при сильном позыве в сочетании с недержанием мочи при физической нагрузке;
- рецидивирующие инфекции мочевых путей;
- гиперактивный мочевой пузырь – это синдром, который характеризуется частыми неотложными позывами к мочеиспусканию при условии отсутствия инфекции или другого заболевания мочеполовой сферы с или без ургентного недержания мочи.

**Диагностика ГУМС** базируется на данных осмотра, лабораторных и инструментальных исследований.

Инструментально-лабораторная диагностика включает:

- Определение вагинального pH (более 5,0);
- Определение индекса созревания вагинального эпителия (появление базальных, парабазальных клеток):

$$\text{ИС} = 0,5 \times \text{кол-во промежуточных клеток (\%)} + 1 \times \text{кол-во поверхностных клеток (\%)}$$

**Норма – 65% и выше поверхностных клеток**

- Мазок по Папаниколу (PAP-тест).
- Микробиологическое исследование вагинального содержимого: снижение титра или элиминация лактобацилл, умеренное повышение титра УПМ.
- Микробиоценоз влагалища методом ПЦР-РВ – преобладание условно-патогенной, преимущественно анаэробной, микрофлоры, снижение количества лактобактерий
- Кольпоскопия: истончение слизистой оболочки влагалища с неравномерной слабой окраской раствором Люголя, обширная капиллярная сеть в подслизистом слое
- УЗИ малого таза
- Индекс вагинального здоровья от 1 до 5 (табл.).

При наличии нарушений мочеиспускания необходимо проводить оценку:

- дневников мочеиспускания (частоту дневных и ночных мочеиспусканий, потерь мочи при напряжении и/или при неотложных позывах на мочеиспускание);
- функциональных проб (Вальсальвы и кашлевой)

■ результатов комплексного уродинамического исследования (физиологического и максимального объема мочевого пузыря, максимальной скорости потока мочи, максимального уретрального сопротивления, индекса уретрального сопротивления, наличия или отсутствия внезапных подъемов уретрального и/или детрузорного давления, наличия остаточной мочи).

Лечение пациенток с ГУМС представляет собой сложную, длительную и трудоемкую задачу. Целью терапии является коррекция симптомов, профилактика рецидивов и улучшение качества жизни женщин в климактерическом периоде.

Принимая во внимание патогенез заболевания, терапия эстрогенами является золотым стандартом лечения ГУМС/ВВА. Все клинические рекомендации по лечению ГУМС/ВВА сходятся во мнении, что наиболее распространенным и эффективным методом лечения является локальная терапия эстрогенами в различных формах (в виде свечей, крема или капсул), позволяющая избежать большинства системных побочных эффектов [8]. Интравагинальное использование эстрогенов имеет ряд преимуществ по сравнению с системным введением препаратов. Она исключает метаболизм в печени, минимально воздействует на эндометрий, имеет низкую гормональную нагрузку, не требует добавления прогестагенов [8]. Важно отметить, что эффективность локальной терапии эстриолом составляет 80–90%, в то время как системная МГТ устраняет симптомы ГУМС/ВВА лишь в 60–65% случаев [9]. В рекомендациях IMS 2016 г. указано, что применение локальных форм эстрогенов коррелирует с более выраженным купированием симптомов, таких как сухость влагалища, зуд и диспареуния, и более существенным улучшением цитологических данных по сравнению с системной МГТ [9]. Из трех природных эстрогенов человеческого организма эстриол имеет самый короткий период полувыведения и наименьшую биологическую активность. Многочисленные исследования показали, что ежедневное применение эстриола в дозе 0,5 мг и 1 мг оказывает выраженный пролиферативный эффект на эпителий влагалища, достаточно быстро улучшает индекс созревания и толщину слизистой оболочки влагалища, снижает pH влагалища и устраняет симптомы ГУМС/ВВА [9, 10]. Локальное применение

● **Таблица.** Индекс вагинального здоровья

● **Table.** Vaginal health index

Баллы	Эластичность	Транссудат	pH	Эпителий	Влажность
<b>1 балл</b> – высшая степень атрофии	Отсутствует	Отсутствует	>6,1	Петехии, кровоточивость	Выраженная сухость, поверхность воспалена
<b>2 балла</b> – выраженная атрофия	Слабая	Скудный поверхностный желтый	5,6–6,0	Кровоточивость при контакте	Выраженная сухость, поверхность не воспалена
<b>3 балла</b> – умеренная атрофия	Средняя	Поверхностный белый	5,1–5,5	Кровоточивость при соскабливании	Минимальная
<b>4 балла</b> – незначительная атрофия	Хорошая	Умеренный белый	4,7–5,0	Нерыхлый тонкий	Умеренная
<b>5 баллов</b> – норма	Отличная	Достаточный белый	<4,6	Нормальный	Нормальная

эстриол-содержащих препаратов не имеет ограничений по возрастному аспекту и длительности лечения. Пациентка должна быть проинформирована о том, что эффект достигается после одного-трех месяцев лечения. И для сохранения лечебного эффекта терапия назначается длительно. После периода насыщения, составляющего 2–3 месяца, в последующем доза и кратность приема препарата снижаются [10].

## НЕГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ГУМС/ВВА

В ряде случаев локальная терапия эстриолом не может быть рекомендована в связи с наличием противопоказаний или если женщина категорически отказывается от гормонотерапии.

Противопоказания к локальной МГТ [8]:

- Установленный, имеющийся в анамнезе или подозреваемый рак молочных желез
- Диагностированные эстрогенозависимые опухоли или подозрение на них (например, рак эндометрия)
- Кровотечение из влагалища неясной этиологии
- Гиперплазия эндометрия
- Наличие венозных тромбозов, инфаркта миокарда в настоящее время
- Заболевание печени в острой стадии или заболевание печени в анамнезе, после которого показатели функции печени не вернулись к норме
- Установленная повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата
- Порфирия.

Безопасной альтернативой локальным эстрогенам при ГУМС/ВВА являются вагинальные увлажнители. Современные увлажнители не только увлажняют слизистую влагалища, уменьшают болезненность при половой жизни, но и снижают pH влагалища, нормализуют локальную микрофлору и улучшают индекс вагинального здоровья [11]. Наиболее популярны в данном направлении препараты, разработанные на основе гиалуроновой кислоты (ГК).

Российский препарат Эстрогиал представляет собой комбинацию низкомолекулярной гиалуроновой кислоты и фитокомплекса. Основой препарата является натриевая соль гиалуроновой кислоты, которая повышает упругость и эластичность тканей, регулирует водный баланс в клетках эпителия вагинальной стенки. Фитокомплекс представлен экстрактами клевера, календулы и хмеля, обладающими тонизирующим, противовоспалительным, успокаивающим, антиоксидантным эффектами, а также стимулирующим процессы неокollaгеноза. Эстрогиал Крем сформирован в виде свечей, каждая содержит дозу применения, что облегчает введение препарата во влагалище. Эффективность Эстрогиала при симптомах ВВА доказана в ходе клинических исследований [12, 13] и практического применения. Для купирования сухости и диспареунии у женщин в пери- и постменопаузе препарат применяется по одной дозе (свече) ежедневно в течение 3 месяцев, затем после достижения эффекта по 1 свече 2

раза в неделю длительно в качестве поддерживающей терапии. Длительность применения не ограничена.

Учитывая выраженный увлажняющий эффект и отсутствие гормонов и антибактериальных компонентов, Эстрогиал может применяться у женщин всех возрастных групп для купирования сухости влагалища и дискомфорта, в том числе после использования контрацептивов, приема антибиотиков, антигистаминных средств, после перенесенного оперативного лечения, химио- и лучевой терапии, во время беременности и в период кормления грудью, при различных эндокринных и гормональных нарушениях или даже при неправильном использовании средств интимной гигиены.

### Клинический случай 1

Пациентка Р. 54 лет обратилась с жалобами на сухость во влагалище, жжение, дискомфорт, боли при половом акте, выделения из половых путей белого цвета. Данные жалобы беспокоят в течение 1 года. По месту жительства назначена терапия локальным эстриолом в виде свечей в стандартной дозировке, после применения которых в течение недели появились зуд, отек и гиперемия стенки влагалища и половых губ. Данная реакция была расценена как аллергическая, гормонотерапия отменена и назначен антигистаминный препарат, на фоне которого симптомы купировались. Затем пациентка обратилась в Центр для подбора терапии.

Из анамнеза: аутоиммунный тиреоидит с 43 лет, принимает эутирокс 50 мг/сут, ГБ 2 ст., принимает гипотензивные препараты. В детстве – аппендэктомия. Наследственность не отягощена. Аллергоанамнез: на АБ пенициллинового ряда – крапивница. Из гинекологических заболеваний: миома матки малых размеров с 40 лет. Беременности 3, роды – 2, аборт – 1. Менопауза 3 года.

Гинекологический осмотр: слизистая половых губ и влагалища атрофичная, сухая, белесоватого цвета, с петехиями. Шейка матки не эрозирована. Матка обычных размеров, б/б. Придатки четко не пальпируются.

pH влагалища 5,8, индекс вагинального здоровья – 2 балла (соответствует выраженной атрофии). Жидкостная цитология: атипические клетки не выявлены. Атрофический вагинит. Индекс созревания вагинального эпителия (ИС) 53%.

По УЗИ малого таза: матка нормальных размеров, М-Эхо 0,3 см. По передней стенке матки интерстициальный миоматозный узел 2,1 x 1,3 см. Яичники нормальных размеров, без фолликулов.

Определение микробиоценоза методом ПЦР показало снижение титра лактобактерий в 2 раза, условно-патогенная флора – в пределах нормы.

Учитывая наличие аллергической реакции на локальную терапию эстриолом и нежелание пациентки продолжать гормонотерапию, назначен Эстрогиал по 1 свече на ночь интравагинально в течение 3 месяцев.

Через 3 месяца пациентка пришла на контрольный визит. Отмечала хороший клинический эффект в отношении сухости и диспареунии. Аллергических реакций не было.

При осмотре: слизистая белесоватого цвета, влажная, эластичная, отмечена трансудация. рН влагалища 4,9. ИС повысился до 64%.

Пациентке назначена поддерживающая терапия Эстрогиалом по 1 дозе (свече) 2–3 раза в неделю в течение 1 года с последующим контролем.

## Клинический случай 2

Пациентка К. 59 лет обратилась с жалобами на выраженную сухость во влагалище, невозможность жить половой жизнью из-за болей и контактных кровотечений.

Из анамнеза: сопутствующие заболевания: хронический панкреатит, ГБ 2 ст., принимает препараты, хронический цистит (обострения 4–5 раз в год). В 2005 г. – холецистэктомия. В 2017 г. выявлен рак шейки матки T2N1M0, выполнена пангистерэктомия, тазовая лимфаденэктомия. Затем проведено 2 курса химиотерапии. Находится под наблюдением онколога, метастазов по данным ПЭТ КТ не отмечено.

При осмотре: слизистая влагалища белесоватого цвета, сухая, с наличием кровоточащих трещин и расчесов. Осмотр в зеркалах очень болезненен. Влагалище узкое, заканчивается слепо. Шейка матки, матка и придатки удалены.

рН влагалища 6,0, индекс вагинального здоровья – 1 балл (соответствует выраженной атрофии). Жидкостная цитология со стенок влагалища: атипические клетки не выявлены. Атрофический вагинит. Индекс созревания вагинального эпителия (ИС) 49%.

Определение микробиоценоза методом ПЦР показало отсутствие лактобактерий, условно-патогенная флора – в пределах нормы.

Учитывая наличие рака шейки матки в анамнезе, локальная терапия эстрогенами пациентке противопоказана. Назначен Эстрогиал по 1 свече на ночь интравагинально ежедневно в течение 3 месяцев и Лактожиналь по 1 капсуле интравагинально в течение 20 дней для восстановления нормальной микрофлоры.

Через 3 месяца пациентка отметила значительное уменьшение сухости, дискомфорта и диспареунии.

При осмотре: слизистая белесоватого цвета, отмечается трансудат, трещин и царапин нет, эластичность стенок снижена. рН влагалища 5,0. ИС повысился до 58%. При оценке микробиоценоза методом ПЦР определяются лактоморфотипы 10 в 5-й степени, условно-патогенная флора – в пределах нормы.

Пациентке рекомендовано продолжить терапию Эстрогиалом по 1 свече через день в течение 1 года с последующим контролем.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ГУМС – это часто встречающаяся патология у женщин пери- и постменопаузального возраста, приводящая к снижению качества жизни, трудоспособности, сексуальным нарушениям. Лечение данного заболевания длительное и трудоемкое. «Золотым стандартом» терапии является локальная терапия эстриолом. При наличии противопоказаний или нежелании женщины использовать гормоны применяют вагинальные увлажнители. Кроме того, необходимо уделять внимание и поведенческой терапии, которая позволяет профилактировать развитие ГУМС или снизить степень проявления заболевания:

- Сохранение регулярной половой жизни в пре- и постменопаузе. Это связано с тем, что половой акт улучшает микроциркуляцию крови во влагалище, семенная жидкость содержит половые стероиды, простагландины и незаменимые жирные кислоты, оказывающие благоприятное влияние на слизистую влагалища.
- Соблюдение определенных принципов личной гигиены: применение бесщелочных моющих средств и гелей, содержащих лактобациллы.
- Тренировка мышц тазового дна, использование аппаратов биологической обратной связи и электростимуляции мышц тазового дна.
- Отказ от курения.
- Снижение веса.



Поступила / Received 19.08.2019  
Отрецензирована / Review 23.08.2019  
Принята в печать / Accepted 25.08.2019

## Список литературы

1. Сметник В.П., Юренева С.В., Ермакова Е.И., Глазунова А.В. ГенитоурINARYный менопаузальный синдром. Диагностика и лечение (проект клинического протокола). *Климактерий*. 2015;(1):1-17. Режим доступа: <https://docplayer.ru/109313713-V-nomere-genitourinaryny-menopauzalnyy-sindrom-ekspertnoe-mnenie.html>.
2. Юренева С.В., Ермакова Е.И., Глазунова А.В. Диагностика и терапия генитоурINARYного менопаузального синдрома у пациенток в пери- и постменопаузе (краткие клинические рекомендации). *Акушерство и гинекология*. 2016;(5):138-144. doi: 10.18565/aig.2016.5.138-144.
3. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society NAMS. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 2017;24(7):728-753. doi: 10.1097/GME.0000000000000921. Available at: <https://www.menopause.org/docs/default-source/2017/nams-2017-hormone-therapy-position-statement.pdf>.
4. Griebling T.L., Liao Z., Smith P.G. Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women. *Menopause*. 2012;19(6):630-635. doi: 10.1097/gme.0b013e31823b8983.
5. Сметник В.П. (ред.). *Эстрогены. Практическая медицина*. 2012:128-133. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005373152>.
6. Frank S.M., Ziegler C., Kokot-Kierepa M., Maamari R., Nappi R.E. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) survey – Canadian cohort. *Menopause Int*. 2013;19(1):20-27. doi: 10.1258/mi.2012.012034.
7. The North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a122c2.
8. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Юренева С.В., Ермакова Е.И., Чернуха Г.Е., Якушевская О.В. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. 2016. Режим доступа: [https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-zhenschiny\\_14063/](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-zhenschiny_14063/).
9. Baber R.J., Panay N., Fenton A., and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–50. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
10. Griebling T.L., Liao Z., Smith P.G. Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal

- innervation density in postmenopausal women. *Menopause*. 2012;19(6):630-635. doi: 10.1097/gme.0b013e31823b8983.
11. Sinha A., Ewies A.A. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2013;16(3):305-312. doi: 10.3109/13697137.2012.756466.
  12. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Венедиктова М.Г., Морозова К.В., Суворова В.А. Локальная негормональная терапия больных с генито-уринарным климактерическим синдромом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2018;18(3):88-94. doi: 10.17116/rosakush201818288-94.
  13. Чернова Н.И., Арутюнян Э. Современные аспекты терапии пациенток с дистрофией и атрофией интимной зоны. Что нового? *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(3):95-98. doi: 10.17116/rosakush201818295-98.

## References

1. Smetnik V.P., YUreneva S.V., Ermakova E.I., Glazunova A.V. *Genitourinary menopausal syndrome*. Diagnostics and treatment (draft clinical protocol). *Climacterium [Klimakteriy]*. 2015;(1):1-17. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.ru/109313713-V-nomere-genitourinarnyy-menopauzalnyy-sindrom-ekspertnoe-mnenie.html>.
2. Yureneva S.V., Ermakova E.I., Glazunova A.V. Genitourinary syndrome of menopause in peri- and postmenopausal patients: Diagnosis and therapy (short clinical guidelines). *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(5):138-144. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2016.5.138-144
3. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society NAMS. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 2017;24(7):728-753. doi: 10.1097/GME.0000000000000921. Available at: <https://www.menopause.org/docs/default-source/2017/nams-2017-hormone-therapy-position-statement.pdf>.
4. Griebing T.L., Liao Z., Smith P.G. Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women. *Menopause*. 2012;19(6):630-635. doi: 10.1097/gme.0b013e31823b8983.
5. Smetnik V.P. (ed). *Estrogeny. Prakticheskaya meditsin = Estrogens. Practical medicine*. 2012:128-133. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01005373152>.
6. Frank S.M., Ziegler C., Kokot-Kierepa M., Maamari R., Nappi R.E. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) survey – Canadian cohort. *Menopause Int*. 2013;19(1):20-27. doi: 10.1258/mi.2012.012034.
7. The North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a122c2.
8. Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Yureneva S.V., Ermakova E.I., Chernukha G.E., Yakushevskaya O.V. *Menopause and women's climacteric condition*. Clinical recommendations. 2016. (In Russ.) Available at [https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-zhenschiny\\_14063/](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/menopauza-i-klimaktericheskoe-sostoyanie-u-zhenschiny_14063/)
9. Baber R.J., Panay N., Fenton A., and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-50. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
10. Griebing T.L., Liao Z., Smith P.G. Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women. *Menopause*. 2012;19(6):630-635. doi: 10.1097/gme.0b013e31823b8983.
11. Sinha A., Ewies A.A. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2013;16(3):305-312. doi: 10.3109/13697137.2012.756466.
12. Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I.Yu., Venediktova M.G., Morozova K.V., Suvorova V.A. Local non-hormonal therapy in patients with genitourinary menopausal syndrome. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(3):88-94. (In Russ.) doi: 10.17116/rosakush201818288-94.
13. Chernova N.I., Arutyunyan E. Current aspects of treatment in patients with dystrophy and atrophy of the intimate area. What is new? *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(3):95-98. (In Russ.) doi: 10.17116/rosakush201818295-98.

### Информация об авторе:

**Ермакова Елена Ивановна**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

### Information about the author:

**Elena I. Ermakova**, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher at the Gynecological Endocrinology Department, 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; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: [ermakova.health@mail.ru](mailto:ermakova.health@mail.ru)

# Улучшение качества жизни женщины в климактерии. Обзор возможностей менопаузальной гормональной терапии

**О.И. Лисицына**✉, ORCID: 0000-0002-7775-3508, e-mail: o\_yazykova@inbox.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

## Резюме

Период климактерия – это переходный период в жизни каждой женщины. Возрастные изменения указанного периода, наряду с эстрогенодефицитом, включают относительную гиперандрогению и реактивацию РААС. Данные процессы могут приводить как к манифестации клинической эстрогендефицитной симптоматики, так и к росту метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний. Оказать адекватное профессиональное консультирование по вопросам, связанным с указанным периодом, входит в задачи каждого врача акушера-гинеколога. На сегодняшний день назначение МГТ в постменопаузе, наряду с обязательным соблюдением здорового образа жизни, согласуется с общими принципами поддержания здоровья женщины и улучшения качества ее жизни. В настоящей работе авторами приведен обзор возможностей МГТ с целью терапии и профилактики состояний, связанных с дефицитом эстрогенов в климактерии.

**Ключевые слова:** менопауза, климактерий, менопаузальная гормональная терапия, 1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона

**Для цитирования:** Лисицына О.И. Улучшение качества жизни женщины в климактерии. Обзор возможностей менопаузальной гормональной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(13):112-120. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-112-120.

**Конфликт интересов:** Статья публикуется при поддержке компании «Байер».

# Improving the quality of life in menopausal women. An overview of menopausal hormone therapy possibilities

**Olga I. Lisitsyna**✉, ORCID: 0000-0002-7775-3508, e-mail: o\_yazykova@inbox.ru

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia

## Abstract

Menopause is a woman's journey through the transitional period of life. Along with estrogen deficiency, age-related changes in this period include relative hyperandrogenism and reactivation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). These processes can lead to both the manifestation of clinical estrogen-deficient symptoms and the increase in metabolic disorders and cardiovascular diseases. The task of every obstetrician-gynecologist is to provide appropriate professional advice on issues related to the specified period. To date, prescribing MHT in postmenopausal women, along with the mandatory compliance with a healthy lifestyle, is consistent with the general principles of maintaining women's health and improving the quality of life. The authors of this work provide an overview of possibilities for MHT for the treatment and prevention of conditions associated with estrogen deficiency in menopause.

**Keywords:** menopause, climacteric, menopausal hormone therapy, 1 mg estradiol/2 mg drospirenone

**For citation:** Lisitsyna O.I. Improving the quality of life in menopausal women. An overview of menopausal hormone therapy possibilities. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):112-120. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-112-120.

**Conflict of interest:** The article is published with the support of Bayer.

## ВВЕДЕНИЕ

Климактерий – физиологический период жизни женщины, длящийся от репродуктивной фазы до старости, в течение которого на фоне возрастных изменений организма доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе. Патологическое течение менопаузального перехода и постменопаузы, связанное с прогрессирующим дефицитом эстрогенов, встречается у

35–70% женщин. Вазомоторные симптомы отмечают 67–75% женщин в климактерии. Распространенность генитоуринарных расстройств составляет 55% среди женщин 50–55 лет, а в периоде поздней постменопаузы достигает 70% [1, 2]. Менопаузальный переход является физиологическим состоянием, когда происходит последовательное выключение стероидпродуцирующей функции яичников. Снижение воздействия половых гормонов на ткани и органы женского организма клинически может

проявляться рядом симптомов, резко снижающих качество жизни пациентки (табл.).

Основным методом лечения расстройств, связанных с дефицитом эстрогенов, является назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Согласно действующим клиническим рекомендациям «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» от 2016 г., показателями к МГТ являются:

- вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна;
- симптомы генитоуринарного синдрома, сексуальная дисфункция;
- профилактика и лечение остеопороза;
- низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгии, мышечные боли, снижение памяти;
- преждевременная и ранняя менопауза и овариэктомия.

### ВАЗОМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ С ИЗМЕНЕНИЕМ НАСТРОЕНИЯ, НАРУШЕНИЕМ СНА

К вазомоторным симптомам относят приливы жара и/или озноба и ночную потливость, которые могут сопровождаться изменением настроения и нарушением сна. Указанные симптомы настолько характерны для периода климактерия, что их появление у женщины старше 45 лет с нарушенным менструальным циклом позволяет установить диагноз «климактерический синдром» без дополнительного обследования [2].

Приливы представляют собой внезапное ощущение тепла в лице и верхней части грудной клетки, которое быстро распространяется на все туловище и может сопровождаться обильным потоотделением с последующим ознобом, ощущением сердцебиения и чувством тревоги. Длительность приливов в среднем составляет от 2 до 4 минут, а частота варьируется от 1 раза в неделю до двух эпизодов в час. Приливы, возникающие в ночное время, могут проявляться в виде ночной потливости и обуславливать связанные с ними нарушения сна. Патология приливов на сегодняшний день ясна не полностью. Однако известно, что механизмы их развития связаны с дисфункцией гипоталамических структур, участвующих в поддержании температурного гомеостаза. По степени тяжести приливы классифицируют на легкие (не влияют на повседневную деятельность), умеренные (оказывают некоторое влияние на повседневную деятельность) и тяжелые (резко нарушают повседневную деятельность). Таким образом, вазомоторные симптомы могут оказывать серьезное влияние на повседневную жизнь и значительно ухудшать качество жизни женщины в климактерии. Терапией первой линии в лечении вазомоторных симптомов средней и тяжелой степени, возникших на фоне дефицита эстрогенов, на сегодняшний день принята менопаузальная гормональная терапия, эффективность которой подтверждена в ряде исследований [2–5].

Наряду с эстрогенодефицитом, два дополнительных изменения, которые сопровождают постменопаузу и которым не всегда отдается должное внимание, – относи-

- **Таблица.** Классификация климактерических расстройств [2]
- **Table.** Classification of menopausal disorders [2]

Ранние симптомы	Средневременные симптомы	Поздние симптомы
Вазомоторные	Генитоуринарная атрофия (зуд, жжение, сухость, дизурия)	Постменопаузальный метаболический синдром с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний
Психосоматические	Сексуальные нарушения (диспареуния)	Повышение риска деменции (болезнь Альцгеймера)
		Остеопороз с повышением риска остеопоротических переломов, остеоартрит, саркопения

тельная гиперандрогения (ГА) и реактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Весь перечень нарушений приводит не только к клинической эстрогендефицитной симптоматике, но и к росту метаболических нарушений (висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, СД 2-го типа), сердечно-сосудистых заболеваний (повышение АД, в основе которого лежит и реактивация РААС, ГА, метаболические нарушения, изменение сосудов). Как результат – повышение риска сердечно-сосудистых катастроф (инфарктов миокарда, ишемических инсультов).

Проблемы со сном отмечают 40–60% женщин в период климактерия. Недосыпание относится к факторам риска развития кардиоваскулярных заболеваний, сахарного диабета, ожирения и когнитивных расстройств [6]. Терапия указанных расстройств улучшает качество жизни пациентки, а также положительно сказывается на общем здоровье и продолжительности жизни. Согласно данным метаанализа, который включал 15,468 женщин, МГТ высокоэффективна при нарушениях сна, ассоциируемых с вазомоторными симптомами [7].

Среди МГТ системного действия подробно изучено и широко применяется в клинической практике сочетание 1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона, эффективность и безопасность которого исследованы и подтверждены в ряде крупных исследований. Так, на фоне использования указанной комбинации более 90% женщин отмечают значительное снижение выраженности вазомоторных симптомов, нарушений сна, нервозности и депрессии или их полное исчезновение [8–12]. Кроме того, отечественные авторы в своем исследовании, включавшем 80 участниц в возрасте от 45 до 60 лет с нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями, которые развились в период от 1 года до 5 лет после менопаузы, показали улучшение нейровегетативного и психоэмоционального статуса, а также качества жизни пациенток, получавших 1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона, в сравнении с 0,06% трансдермального геля 17-β эстрадиола, 200 мг микро-низированного прогестерона внутрь или монотерапии эстрогенами [13].

## СИМПТОМЫ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ АТРОФИИ, СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Сексуальная функция женщины включает в себя сексуальное влечение и адекватный ответ на сексуальную стимуляцию. Женская сексуальная функция и сексуальность зависят от ряда физических, психоэмоциональных и социальных факторов и оказывают значительное влияние на качество ее жизни. Снижение уровня половых гормонов в климактерический период может приводить к различным нарушениям сексуальной функции, таким как снижение полового влечения, снижение частоты половых контактов, нарушение чувствительности половых органов и проблемы с оргазмом. Так, распространенность сексуальной дисфункции среди женщин репродуктивного возраста составляет от 25% до 63%, а к периоду постменопаузы может достигать 88%. Нарушения сексуальной функции в климактерии могут быть связаны с появлением вазомоторных симптомов, проблем со сном, изменением привычного образа жизни и межличностных отношений, а также со снижением либидо и развитием вульвовагинальной атрофии. Атрофия урогенитального эпителия, также вызванная дефицитом эстрогенов, приводит к учащению мочеиспускания, появлению болезненности во время акта мочеиспускания и выраженного вагинального дискомфорта. Развитие генитоуринарного менопаузального синдрома и сексуальной дисфункции значительно ухудшают качество жизни женщины в климактерии [1, 14–16].

Назначение МГТ связано с восполнением дефицита эстрогенов, улучшением кровоснабжения органов мочеполовой системы, нормализацией пролиферации клеток эпителия влагалища, накоплением в них гликогена, восстановлением уровня pH влагалища и нормобиоценоза. Под действием эстрогенов происходит восстановление трансудации влагалищного секрета, купирование симптомов вульвовагинальной атрофии и диспареунии [17]. Так, авторы масштабного Кокрановского обзора заключили, что назначение эстрогенов или комбинации эстрогенов с прогестинами женщинам в ранней постменопаузе (в течение 5 лет после менопаузы) положительно влияет на сексуальную функцию. Авторы отмечают особую эффективность указанной терапии при сексуальной дисфункции, связанной с болевыми симптомами и диспареунией [18].

Учитывая, что 79,4% женщин климактерического периода, наряду с вульвовагинальной атрофией, отмечают наличие вазомоторных симптомов, а у 56,2% пациенток с указанными жалобами отмечаются остеопоротические изменения костей, в ряде случаев специалисты отдают предпочтение системным препаратам МГТ<sup>1</sup>. Применение комбинации 1 мг эстрадиола/2 мг дроспирена с целью терапии проявлений климактерического синдрома доказано снижает выраженность вульвовагинальной атрофии, вместе с тем уменьшает выраженность вазомоторных симптомов и риски остеопоротических изменений костей [11, 17, 19].

<sup>1</sup> Тихомирова Е. В. Особенности клиники и лечения урогенитальных расстройств в перименопаузе. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 2005.

## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА

Остеопороз определяют как системное заболевание скелета, характеризующееся снижением плотности костной ткани и нарушением ее микроархитектуры, что приводит к усилению хрупкости костей и предрасположенности к переломам. Переломы бедра и позвонков считаются типичными для остеопороза. Известно, что частота переломов бедра экспоненциально увеличивается с возрастом и преобладает среди женщин (3 перелома из 4). Так, по данным исследователей, в 2010 г. во всем мире зафиксировано 2,7 млн переломов бедра, 51% (264 162 у мужчин и 1 100 555 у женщин) из которых были потенциально предотвратимы при проведенной терапии остеопороза [20].

Остеопороз – это одна из наиболее часто встречающихся проблем в климактерии. Дефицит эстрогенов способствует развитию костно-ремоделирующего дисбаланса тканей опорно-двигательного аппарата, усиливая активность остеокластов, снижается активность остеобластов, что приводит к резорбции костной ткани, снижению ее плотности и изменениям в ее микроархитектуре, особенно на трабекулярном уровне. Стоит отметить, что усиление резорбции костной ткани начинается примерно за 2 года до менопаузы и продолжается в течение 2 лет после нее. Затем интенсивность процессов резорбции снижается и устанавливается стабильной в период с 4 до 6 лет после менопаузы [20, 21]. Считается, что у каждой третьей женщины после менопаузы случается перелом какой-либо локализации, связанный с развитием остеопороза. Следует отметить, что риск перелома бедра у женщин в возрасте 50–60 лет выше по сравнению с женщинами более старшего возраста [21].

На сегодняшний день абсолютно доказано, что МГТ эффективна с целью профилактики снижения плотности костной ткани, и в частности сокращения частоты переломов костей [21]. МГТ показала свою высокую эффективность вне зависимости от возраста, начального уровня плотности костной ткани, группы риска и места перелома [21, 22]. Так, например, по данным двухлетнего проспективного исследования, выполненного Warming L. и соавт. и включавшего 180 участниц в возрасте 45–65 лет, комбинация 1 мг эстрадиола/2 мг дроспирена оказал протективное действие на минеральную плотность костной ткани, увеличивая показатели костной массы в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости на 3–7% по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ) [23].

Эффективным препаратом МГТ является препарат Анжелик®, применяемый при различных проявлениях климактерического синдрома, в т. ч. для профилактики и коррекции постменопаузального остеопороза [19].

## ПРОФИЛАКТИКА СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ДЕФИЦИТОМ ЭСТРОГЕНОВ

На сегодня известно, что заболеваемость артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и, как следствие, хронической сердечной недостаточностью

резко растет среди женщин в постменопаузе. Так, около 70% женщин, страдающих хронической сердечной недостаточностью, старше 50 лет. Указанные процессы также связаны со снижением уровня эстрогенов, оказывающих кардиопротекторное действие. Установлено, что назначение МГТ женщинам в постменопаузе способствует замедлению образования атеросклеротических бляшек, благоприятно влияет на липидный профиль крови, снижает содержание общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, повышает уровень липопротеидов высокой плотности, снижает толщину комплекса интимамедиа сонных артерий. Кроме того, эстрогены в составе МГТ препятствуют окислению липопротеинов и пролиферации гладкомышечных клеток артерий, оказывают противовоспалительное действие, положительно влияют на эндотелийзависимую вазодилатацию, увеличивают продукцию простаглицлина и оксида азота (NO) [24–26].

Поэтому МГТ необходимо назначать (по показаниям) заблаговременно, до того, как подобные серьезные нарушения уже развились.

При доказанной пользе эстрогенов в составе МГТ все же возможны эстроген-зависимые побочные эффекты, такие как задержка жидкости. Это может потенцировать отеки и другие клинические проявления у пациенток с реактивацией РААС. Следует отметить, что МГТ, в состав которой входит дроспиренон (например, комбинация 1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона), обладает дополнительными преимуществами. Дроспиренон – производное спиронолактона, обладающее гестагенным, антиминералкортикоидным и антиандрогенным действием [27]. Данный гестаген метаболически нейтрален, не влияет на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность, не противодействует благоприятному влиянию эстрогенов на липидный профиль крови, что увеличивает профилактические возможности метода [28].

Комбинация 1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона показана в качестве МГТ для предупреждения развития метаболического синдрома. Относительная гиперандрогения, возникающая в результате дефицита эстрогенов у женщин в климактерии, способствует развитию гиперхолестеринемии и инсулинорезистентности, усугубляя или формируя таким образом метаболический синдром. Учитывая положительное влияние комбинации 1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона на метаболический профиль и инсулинорезистентность, уменьшение окружности талии, а также возможность коррекции параметров центральной гемодинамики и снижение артериального давления, указанная комбинация безопасна и может быть рекомендована в качестве МГТ у женщин для предупреждения развития метаболических нарушений и снижения сердечно-сосудистого риска [24, 26, 29].

Так, в настоящее время представлено, что одним из патогенетических механизмов развития хронической сердечной недостаточности является избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В исследованиях показано индуцирующее влияние альдостерона на развитие локального воспаления в эндотелии венечных сосудов и периваскулярных зонах миокар-

да [30]. Кроме того, известно, что ангиотензин II, ренин и альдостерон напрямую или опосредованно участвуют в патогенезе фиброза и апоптоза клеток сердечной мышцы. В свете вышесказанного заслуживают внимания данные, полученные отечественными авторами в экспериментальной модели на крысах. Исследователи оценивали влияние дроспиренона на ремоделирование миокарда в условиях экспериментальной сердечной недостаточности. Показано, что назначение дроспиренона способствовало регрессу патологических изменений, уменьшению гипертрофии кардиомиоцитов и их ядер, а также снижению числа кардиомиоцитов с признаками апоптоза [31].

Авторы отмечают, что у женщин в постменопаузе уровень альдостерона выше по сравнению с мужчинами, что, по мнению исследователей, может быть связано как с прямой активацией РААС, так и со снижением ингибиторных влияний прогестерона на фоне гормональных перестроек [32]. Также на сегодня известно, что уровень альдостерона в сыворотке положительно коррелирует с массой тела и напрямую индуцирует развитие резистентности к инсулину, являясь одним из факторов развития висцерального ожирения, артериальной гипертензии и метаболического синдрома [33]. Относительная гиперандрогения, возникающая в результате дефицита эстрогенов у женщин в климактерии, также способствует развитию гиперхолестеринемии и инсулинорезистентности.

Согласно данным исследований, назначение комбинации 1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона с целью терапии климактерического синдрома также оказывает положительное влияние на метаболический профиль и инсулинорезистентность, способствует уменьшению окружности талии и нормализации артериального давления [24, 26, 29]. Так, Rizzo и соавт. сравнивали влияние МГТ в течение 6 месяцев комбинациями, содержащими 1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона и 1 мг эстрадиола/5 мг дидрогестерона на метаболический и гликемический профили у пациенток в климактерии с метаболическим синдромом. Исследователи отметили значительное снижение уровня глюкозы в плазме натощак в обеих группах участниц. Однако только пациентки в группе 1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона показали статистически значимое уменьшение окружности талии, постпрандиальной гликемии (уровень глюкозы крови через 2 ч после приема пищи), ЛПНП, триглицеридов плазмы и средней амплитуды гликемических экскурсий ( $p < 0,05$ ) [33].

Таким образом, указанная комбинация обладает благоприятным профилем безопасности и эффективности, а также рядом дополнительных терапевтических преимуществ для сердечно-сосудистой системы у женщин в постменопаузе [27, 34–36].

Так, по данным систематического анализа, включавшего 2 588 327 женщин, МГТ не увеличивает риск ССЗ, а напротив, оказывает благоприятный кардиопротективный эффект [37].

Однако следует отметить, что не стоит откладывать назначение МГТ на поздний постменопаузальный период, когда нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и метаболических параметров становятся явны-

ми [38]. Своевременное назначение МГТ с дроспиреноном в ранней постменопаузе относительно здоровым пациенткам позволит предупредить развитие кардиометаболических нарушений, извлечь максимальную пользу от метода в целом.

## ПРОФИЛАКТИКА ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ДЕФИЦИТОМ ЭСТРОГЕНОВ

Кожа также относится к гормонозависимым органам. Рецепторы половых гормонов присутствуют в ядрах эпидермиса, фибробластах дермы, в клетках сальных и потовых желез, волосяных фолликулов. Эстрогены участвуют в процессах поддержания эластичности кожи, регулируют васкуляризацию кожи и соединительной ткани дермы, тогда изменение гормонального статуса в климактерии неизбежно сказывается на состоянии всех слоев кожи. Гипоэстрогения приводит к усилению процессов старения кожи, и в частности к снижению ее гистоскопических свойств и синтеза коллагена, истончению эпидермиса, что клинически проявляется ее сухостью и дряблостью, появлением мимических морщин и плохим заживлением ран. Кроме того, ряд женщин в постменопаузе отмечает появление признаков гиперандрогении: акне, себореи и гирсутизма. Появление указанных симптомов связано с гормональным дисбалансом и относительным увеличением уровня андрогенов, секретируемых яичниками под действием повышенного уровня гонадотропинов [39–41].

Доказано, что своевременно назначенная МГТ оказывает положительное влияние на возрастные процессы в коже. МГТ способствует улучшению гидратации эпидермиса и нормализации его липидных характеристик, повышению влагоудерживающих свойств кожи, повышению содержания коллагена и снижению количества мимических морщин [42, 43]. Следует отметить, что дроспиренон (например, в составе препарата Анжелик®), обладающий антиандрогенными свойствами, оказывает дополнительное терапевтическое воздействие в отношении акне, себореи, гирсутизма и андрогенной алопеции у женщин старшей возрастной категории/группы/ старшего возраста [44].

## БЕЗОПАСНОСТЬ МГТ

Значительное количество работ посвящено изучению безопасности МГТ. На данный момент известно, что МГТ связана с незначительным увеличением общего риска развития онкологического заболевания. Стандартизированный коэффициент заболеваемости раком после МГТ составляет 1,09. Самый высокий стандартизированный коэффициент заболеваемости раком (1,33) зафиксирован среди пациенток в возрасте  $\geq 70$  лет. На фоне МГТ отмечено увеличение риска развития рака молочной железы, эндометрия или яичников (1,31) [45]. Следует отметить, что потенциально увеличивающийся риск рака молочной железы, связанный с приемом МГТ, незначителен ( $<1$  случай /1000 женщин/год) и сопоставим с риском, связанным с увеличением веса после менопаузы (на 5 кг) или регулярным употреблением крепких алкогольных напитков [46].

Вместе с тем исследователи отмечают снижение риска развития онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта у женщин, получающих МГТ (стандартизированный коэффициент заболеваемости раком пищевода – 0,81; печени – 0,81; толстой кишки – 0,9). Таким образом, увеличение риска развития рака органов половой системы нивелируется снижением риска развития рака органов ЖКТ [45, 47]. Также доказано, что прием МГТ, вне зависимости от ее типа, снижает риск развития рака поджелудочной железы на 23% [48].

Внимания заслуживают данные, полученные в результате датского крупного открытого рандомизированного клинического исследования по профилактике остеопороза (Danish Osteoporosis Prevention Study, DOPS), включавшего 1006 участниц в ранней постменопаузе, средний возраст которых составил 50 лет. Участницы в течение 10 лет получали комбинацию эстрадиола с норэтистерона ацетатом или монотерапию эстрадиолом в случае гистерэктомии в анамнезе. Авторы отметили значимое снижение комбинированных конечных точек сердечно-сосудистой смертности без повышения риска онкологических заболеваний, включая рак молочной железы [49]. В то же время, согласно данным крупных исследований, назначение МГТ не влияет на риск смерти от инфаркта, инсульта или рака [50–52].

Следует подчеркнуть, что важное значение имеет также и вид прогестагена в составе МГТ. Так, по результатам крупного контролируемого проспективного исследования, включавшего более 30 000 участниц ( $> 100 000$  женщино-лет наблюдения), на фоне применения комбинации дроспиренона 2 мг/эстрадиола 1 мг зафиксирована значимо более низкая частота неблагоприятных артериальных событий в сравнении с другими препаратами для непрерывного комбинированного режима МГТ. В частности, скорректированные коэффициенты риска составили: для артериальной тромбоэмболии – 0,5 (95% ДИ: 0,3–0,8), острого инфаркта миокарда – 0,5 (95% ДИ: 0,2–1,2), ишемического инсульта – 0,5 (95% ДИ: 0,2–1,0). При этом показатели венозной тромбоэмболии на фоне приема комбинации дроспиренона 2 мг/эстрадиола 1 мг статистически не отличались от других препаратов для непрерывного комбинированного режима МГТ [52].

## ПРИНЦИПЫ МГТ

Целью МГТ является частичное восполнение дефицита половых гормонов, минимально необходимое для улучшения общего состояния женщины и качества ее жизни, ментального и физического здоровья, обеспечивающее профилактику поздних обменных нарушений и не сопровождающееся побочными эффектами [2].

Многие исследователи в своих работах вводят понятие «окно терапевтических возможностей МГТ» – период, когда назначенная терапия будет максимально эффективной с целью профилактики и лечения сопутствующих заболеваний. Указанный период начинается в пременопаузе при дебюте климактерического синдрома и заканчивается через 7–10 лет после менопаузы, когда резко снижается количество гормональных рецепторов [29, 37, 38, 53, 54].

Так, авторы исследования ELITE (Early Versus Late Intervention Trial with Estradiol) показали значительно более медленное прогрессирование субклинического атеросклероза (оцениваемого по толщине комплекса интима-медиа сонных артерий) у пациентке, получавших МГТ в течение 5 лет в сравнении с плацебо. Однако исследователи подчеркнули, что указанные эффекты наблюдались только у женщин, начавших получать МГТ не позднее 6 лет после менопаузы [55].

МГТ включает значительный арсенал лекарственных препаратов для перорального и парентерального введения. При выборе МГТ специалисту следует оценить потенциальную пользу и риски, связанные с использованием препарата, а выбор препарата производить с учетом дозы, фармакологических свойств компонентов в составе препарата и путей их введения. Женщинам с интактной маткой назначается комбинированная (эстроген-гестагенная) МГТ в циклическом или непрерывном режиме в зависимости от фазы климактерия.

Кроме того, стоит подчеркнуть, что при назначении МГТ каждой конкретной пациентке особое внимание следует уделять срокам и продолжительности гормональной терапии, а также анамнезу жизни пациентки. Учитывая повышение риска развития тромбозомболических осложнений на фоне МГТ у женщин старше 60 лет, МГТ следует начинать в возрасте моложе 60 лет, при длительности постменопаузы менее 10 лет [37].

Во время консультирования следует придерживаться персонализированного подхода. При сохранении показаний применение МГТ может быть продолжено и в возрасте старше 60–65 лет, если преимущества терапии превышают возможные риски. Учитывая, что некоторые женщины старше 65 лет продолжают испытывать вазомоторные симптомы, рутинное прекращение лечения не рекомендуется. Пациентке может быть рекомендован

переход на МГТ в ультранизкой дозе. Анжелик® Микро, содержащий дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг, имеет благоприятный профиль эффективности и безопасности, позволяет адаптировать лечение климактерического синдрома к потребностям конкретной пациентки, улучшать качество ее жизни [28, 56, 57].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Период климактерия – это переходный период в жизни каждой женщины. Возрастные изменения указанного периода, наряду с эстрогенодефицитом, включают относительную гиперандрогению и реактивацию РААС. Данные процессы могут приводить как к манифестации клинической эстрогенодефицитной симптоматики, так и к росту метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний. Анжелик® и Анжелик® Микро (за счет антиминералкортикоидного и антиандрогенного свойств дроспиренона, входящего в состав препаратов) позволяют осуществлять комплексный подход в лечении климактерического синдрома и оказывать дополнительные эффекты по снижению кардиометаболических рисков у женщин в постменопаузе, что, несомненно, должно учитываться при выборе МГТ.

Оказать адекватное профессиональное консультирование по вопросам, связанным с указанным периодом, входит в задачи каждого врача акушера-гинеколога. На сегодняшний день назначение МГТ в постменопаузе, наряду с обязательным соблюдением здорового образа жизни, согласуется с общими принципами поддержания здоровья женщины и улучшения качества ее жизни.



Поступила / Received 19.06.2019  
Отрецензирована / Review 18.07.2019  
Принята в печать / Accepted 20.08.2019

## Список литературы

- Moral E., Delgado J.L., Carmona F., Caballero B., Guillán C., González P.M., Suárez-Almaraz J., Velasco-Ortega S., Nieto C. Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study. *Climacteric*. 2018;21(2):167-173. doi: 10.1080/13697137.2017.1421921.
- Сметник В.П. Климактерический синдром. В кн.: Серов В.Н., Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. (ред.) *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016:937–949. Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440049.html>.
- Gerlinger C., Gude K., Schmelter T., Schaefer M., and J. Endrikat. 0.5 Vs. 1.0 Mg Estradiol in Combination With Drospirenone for the Treatment of Hot Flashes. *Climacteric*. 2015;18(4):512–517. doi: 10.3109/13697137.2015.1036855.
- Bansal R., Aggarwal N. Menopausal hot flashes: A concise review. *J Mid-life Health [serial online]*. 2019 [cited 2019 Aug 21];10:6–13. Available from: <http://www.jmidlifehealth.org/text.asp?2019/10/1/6/255281>.
- Potter B., Schrager S., Dalby J., Torell E., and Hampton A. Menopause. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2018;45(4):625–641. doi: 10.1016/j.pop.2018.08.001.
- Luyster F.S., Strollo P.J. Jr, Zee P.C., Walsh J.K. Sleep: a health imperative. *Sleep*. 2012;35(6):727–34. doi: 10.5665/sleep.1846.
- Cintron D., Lipford M., Larrea-Mantilla L., Spencer-Bonilla G., Lloyd R., Gionfriddo M.R., Gunjal S., Farrell A.M., Miller V.M., Murad M.H. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(3):702–711. doi: 10.1007/s12020-016-1072-9.
- Park B.R., Park H.N., Jung J.B., Lee E.S., Kim J.S., Choi G.Y., Lee J.J., Lee I.S. Efficacy and safety of drospirenone 2 mg/17β-estradiol 1 mg hormone therapy in Korean postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(2):213–217. doi: 10.5468/ogs.2017.60.2.213.
- Lee B., Kang B., Yoon B., Choi H., Park H., and Kim J. Efficacy and tolerability of estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg in postmenopausal Korean women: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Maturitas*. 2007;57(4):361–369. doi.org/10.1016/j.maturitas.2007.03.004.
- Zhou Y.Z., Sun L.Z., Lin J.F., Yang X., Zhang L.J., Qiao J., Wang Z.H., Xu Y.X., Xiong Z.A., Lin S.Q. Evaluation of the efficacy and safety of estradiol and drospirenone tablets in the treatment of menopausal symptoms among postmenopausal Chinese healthy women: a randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2011;46(5):345–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21733370>.
- Archer D.F., Thorneycroft I.H., Foegh M., Hanes V., Glant M.D., Bitterman P., Kempson R.L. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause*. 2005;12(6):716–27. doi: 10.1097/01.gme.0000177318.24005.b1
- Lin S.Q., Sun L.Z., Lin J.F., Yang X., Zhang L.J., Qiao J., Wang Z.H., Xu Y.X., Xiong Z.A., Zhou Y.Z., Wang M.L., Zhu J., Chen S.R., Su H., Yang C.S., Wang S.H., Zhang Y.Z., Dong X.J. Estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg as hormone replacement therapy in postmenopausal Chinese women. *Climacteric*. 2011;14(4):472–81. doi: 10.3109/13697137.2011.553971.
- Гаспарян С.А., Дросова Л.Д., Карпов С.М., Хрипунова А.А. Использование менопаузальной гормональной терапии в коррекции когнитивных нарушений у женщин в климактерическом периоде. *Акушерство и гинекология*. 2018;12:157–62. doi: 10.18565/aig.2018.12.157-162.
- Szymański J., Zaręba K., Jakiel G., and Ślabuszevska-Józwiak A. Genitourinary syndrome of menopause – Is the problem solved?

- State of the art 2018. *Prz Menopausalny*. 2018;17(4):168-174. doi: 10.5114/pm.2018.81741.
15. Nazarpour S., Simbar M., Tehrani and F.R. Factors affecting sexual function in menopause: A review article. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(4):480-7. doi: 10.1016/j.tjog.2016.06.001.
  16. Heidari M., Ghodusi M., Rezaei P., Abyaneh S. K., Sureshjani E.H., Sheikhi R.A. Sexual Function and Factors Affecting Menopause: A Systematic Review. *J Menopausal Med*. 2019;25(1):15-27. doi: 10.6118/jmm.2019.25.1.15.
  17. Захаров И.С. Возможности профилактики и коррекции генитоуринарного менопаузального синдрома. *Гинекология*. 2018;2:18-22. Доступно по ссылке: <https://cyberleninka.ru/article/v/vozmozhnosti-profilaktiki-i-korreksii-genitourinarnogo-menopauzalnogo-sindroma>.
  18. Nastri C.O., Lara L.A., Ferriani R.A., Rosa-E-Silva A.C., Figueiredo J.B., Martins W.P. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5(6):CD009672. doi: 10.1002/14651858.CD009672.pub2.
  19. Юренева С.В., Ильина Л.М., Якушевская О.В. Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе. *Гинекология*. 2016;18(1):24-29. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25736837>.
  20. Compston J.E., McClung M.R., Leslie W.D. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393(10169):364-376. doi: 10.1016/S0140-6736(18)52112-3.
  21. Trémollières F. Assessment and hormonal management of osteoporosis. *Climacteric*. 2019;22(2):122-126. doi: 10.1080/13697137.2018.1555582.
  22. Zhu L., Jiang X., Sun Y., Shu W. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2016;23(4):461-470. doi: 10.1097/GME.0000000000000519.
  23. Warming L., Ravn P., Nielsen T., Christiansen C. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17 $\beta$ -estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric*. 2004;7(1):103-111. doi: 10.1080/13697130310001651535.
  24. Салов И.А., Толстов С.Н., Ребров А.П. Оценка сердечно-сосудистой безопасности менопаузальной гормональной терапии у женщин в ранней постменопаузе. *Акушерство и гинекология*. 2018;1(6):69-76. doi: 10.18565/aig.2018.1.69-76.
  25. Coksuer H., Koplay M., Oghan F., Coksuer C., Keskin N., Ozveren O. Effects of estradiol-drospirenone hormone treatment on carotid artery intima-media thickness and vertigo/dizziness in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(5):1045-51. doi: 10.1007/s00404-010-1487-0.
  26. De Franciscis P., Mainini G., Labriola D., Leo S., Santangelo F., Luisi A., Russo C., Cerreto F.V., Ambrosio D., Torella M. Low-dose estrogen and drospirenone combination: Effects on metabolism and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2013;40(2):233-235. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/256097972\\_Low-dose\\_estrogen\\_and\\_drospirenone\\_combination\\_Effects\\_on\\_metabolism\\_and\\_endothelial\\_function\\_in\\_postmenopausal\\_women\\_with\\_metabolic\\_syndrome](https://www.researchgate.net/publication/256097972_Low-dose_estrogen_and_drospirenone_combination_Effects_on_metabolism_and_endothelial_function_in_postmenopausal_women_with_metabolic_syndrome).
  27. Caprio M., Antelmi A., Chetrite G., Muscat A., Mammi C., Marzolla V., Fabbri A., Zennaro M.C., Fève B. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2011;152(1):113-125. doi: 10.1210/en.2010-0674.
  28. Archer D.F., Schmelter T., Schaeffers M., Gerlinger C., Gude K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17 $\beta$ -estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2014;21(3):227-35. doi: 10.1097/GME.0b013e31829c1431.
  29. Casanova G., dos Reis A.M., Spritzer P.M. Low-dose oral or non-oral hormone therapy: effects on C-reactive protein and atrial natriuretic peptide in menopause. *Climacteric*. 2015;18(1):86-93. doi: 10.3109/13697137.2014.940309.
  30. Shen J.Z., Young M.J. Corticosteroids, heart failure, and hypertension: A role for immune cells? *Endocrinology*. 2012;153(12):5692-700. doi: 10.1210/en.2012-1780.
  31. Лискова Ю.В., Столбова М.В., Стадников А.А., Саликова С.П. Кардиопротективные механизмы прогестинов: влияние дроспиренона на миокард при экспериментальной сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2017;6(146):152-157. doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-152-157.
  32. Wada T., Ohshima S., Fujisawa E., Koya D., Tsuneki H., Sasaoka T. Aldosterone inhibits insulin-induced glucose uptake by degradation of insulin receptor substrate (IRS) 1 and IRS2 via a reactive oxygen species-mediated pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology*. 2009;150(4):1662-9. doi: 10.1210/en.2008-1018.
  33. Rizzo M.R., Leo S., De Franciscis P., Colacurci N., Paolisso G. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Age (Dordr)*. 2014;36(1):265-74. doi: 10.1007/s11357-013-9554-7.
  34. Mauvais-Jarvis F., Manson J.E., Stevenson J.C., Fonseca V.A. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Endocr Rev*. 2017;38(3):173-188. doi: 10.1210/er.2016-1146.
  35. Słopienna R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A., Meczekalska B., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Jaremek-D.J., Canoe A., Chedrauf P., Goulig D.G., Lopesh P., Mishraj G., Mueckk A., Rees M., Senturk L.M., Simoncinin T., Stevenson J.C., Stutep P., Tuomikoski P., Paschour S.A., Anagnostis P., Lambrinoudakis I. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018;117:6-10. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009.
  36. Tankó L.B., Christiansen C. Effects of 17 $\beta$ -oestradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. *J Intern Med*. 2005;258(6):544-53. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01571.x.
  37. Oliver-Williams C., Glisic M., Shahzad S., Brown E., Pellegrino Baena C., Chadni M., Chowdhury R., Franco O.H., Muka T. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):257-271. doi: 10.1093/humupd/dmy039.
  38. Юренева С.В., Ильина Л.М. Менопаузальная гормональная терапия и риск ишемической болезни сердца. *Акушерство и гинекология*. 2017;3:42-9. doi: 10.18565/aig.2017.3.42-9.
  39. Юцковская Я., Таран М., Золотова О. Косметические проблемы у женщин разного возраста: взгляд дерматолога и косметолога. *Врач*. 2011;8(1):15-20. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16689471>.
  40. Юренева С.В., Ильина Л.М. Влияние менопаузальной гормональной терапии на кожу как компонент здорового старения. *Медицинский совет*. 2018;6(1):156-160. doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-156-160.
  41. Wilkinson H.N., Hardman M.J. The role of estrogen in cutaneous ageing and repair. *Maturitas*. 2017;103:60-64. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.026.
  42. Thornton M.J. Estrogens and aging skin. *Dermatol Endocrinol*. 2013;5(2):264-270. doi: 10.4161/derm.23872.
  43. Misra M., Feinberg C., Matzke M., Pocalyko D. Effect of hormone replacement therapy on epidermal barrier lipids. *Intern J Cosm Sci*. 2006;28:335-342. doi: 10.1111/j.1467-2494.2006.00336.x.
  44. Юренева С.В., Ильина Л.М., Муллабаева С.М. Кожа и половые гормоны (эффекты менопаузы и заместительной гормональной терапии). *Акушерство и гинекология*. 2010;(6).
  45. Simin J., Tamimi R., Lagergren J., Adami H.O., Brusselsaers N. Menopausal hormone therapy and cancer risk: An overestimated risk? *Eur J Cancer*. 2017;84:60-68. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.012.
  46. Paszkowski T., Bińkowska M., Dębski R., Krzyczkowska-Sendrakowska M., Skrzypulec-Plinta V., Zgliczyński W. Menopausal hormone therapy in questions and answers – A manual for physicians of various specialties. *Prz Menopausalny*. 2019;18(1):1-8. doi: 10.5114/pm.2019.84150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6528039>.
  47. Brusselsaers N., Maret-Ouda J., Konings P., El-Serag H.B., Lagergren J. Menopausal hormone therapy and the risk of esophageal and gastric cancer. *Int. J. Cancer*. 2017;140(7):1693-1699. <https://doi.org/10.1002/ijc.30588>.
  48. Sadr-Azodi O., Konings P., Brusselsaers N. Menopausal hormone therapy and pancreatic cancer risk in women: a population-based matched cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(8):1123-1128. doi: 10.1177/2050640617702060.
  49. Mikkola T.S., Tuomikoski P., Lyytinen H., Korhonen P., Hoti F., Vattulainen P., Gissler M., Ylikorkala O. Estrogen-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause*. 2015;22(9):976-83. doi: 10.1097/GME.0000000000000450.
  50. Benkhadra K., Mohammed K., Al Nofal A., Carranza Leon B.G., Alahdab F., Faubion S., Montori V.M., Abu Dabrh A.M., Zúñiga Hernández J.A., Prokop L.J., Murad M.H. Menopausal hormone therapy and mortality: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4021-8. doi: 10.1210/jc.2015-2238.
  51. Manson J.E., Aragaki A.K., Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., Chlebowski R.T., Howard B.V., Thomson C.A., Margolis K.L., Lewis C.E., Stefanick M.L., Jackson R.D., Johnson K.C., Martin L.W., Shumaker S.A., Espeland M.A., Wactawski-Wende J.; WHI Investigators. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;318(10):927-938. doi: 10.1001/jama.2017.11217.
  52. Dinger J., Bardenheuer K., Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*. 2016;19(4):349-56. doi: 10.1080/13697137.2016.1185624.
  53. Толстов С.Н., Салов И.А., Ребров А.П. Изменения кардиометаболических факторов риска на фоне раннего и длительного использования менопаузальной гормональной терапии у женщин климактерического

- периода. *Сибирский медицинский журнал*. 2018;33(2):56–63. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-56-63.
54. McCarrey A.C., Resnick S.M. Postmenopausal hormone therapy and cognition. *Horm Behav*. 2015;74:167–72. doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.04.018.
55. Hodis H.N., Mack W.J., Henderson V.W., Shoupe D., Budoff M.J., Hwang-Levine J., Li Y., Feng M., Dustin L., Kono N., Stanczyk F.Z., Selzer R.H., Azen S.P. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med*. 2016;374:1221–1231. doi: 10.1056/NEJMoa1505241.
56. Genazzani A.R., Schmelter T., Schaeffers M., Gerlinger C., Gude K. One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0.25 mg drospirenone/0.5 mg 17 $\beta$ -estradiol in postmenopausal women. *Climacteric*. 2013;16(4):490–498. doi: 10.3109/13697137.2013.783797.
57. Карахалис Л.Ю., Пенжоян Г.А., Могилина М.Н., Арутюнова Е.В. Индивидуальный подход к микронизированному режиму менопаузальной гормональной терапии у пациенток старше 60 лет. *Медицинский совет*. 2016;(12):106–110. doi: 10.21518/2079-701X-2016-12-106-110.

## References

- Moral E., Delgado J.L., Carmona F., Caballero B., Guillán C., González P.M., Suárez-Almaraz J., Velasco-Ortega S., Nieto C. Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study. *Climacteric*. 2018;21(2):167–173. doi: 10.1080/13697137.2017.1421921.
- Smetnik V.P. Menopausal syndrome. In the book: Serov V.N., Sukhikh G. T., Prilepskaya V.N., Radzinskiy V.E. (Ed.) *Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoy pomoshchi v akusherstve i ginekologii = Guidelines for outpatient care in obstetrics and gynecology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2016:937–949. (In Russ.) Available at: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440049.html>.
- Gerlinger C., Gude K., Schmelter T., Schaeffers M., and J. Endrikat. 0.5 Vs. 1.0 Mg Estradiol in Combination With Drospirenone for the Treatment of Hot Flashes. *Climacteric*. 2015;18(4):512–517. doi: 10.3109/13697137.2015.1036855.
- Bansal R., Aggarwal N. Menopausal hot flashes: A concise review. *J Mid-life Health [serial online]*. 2019 [cited 2019 Aug 21];10:6–13. Available from: <http://www.jmidlifehealth.org/text.asp?2019/10/1/6/255281>.
- Potter B., Schrager S., Dalby J., Torell E., and Hampton A. Menopause. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2018;45(4):625–641. doi: 10.1016/j.pop.2018.08.001.
- Luyster F.S., Strollo P.J. Jr, Zee P.C., Walsh J.K. Sleep: a health imperative. *Sleep*. 2012;35(6):727–34. doi: 10.5665/sleep.1846.
- Cintron D., Lipford M., Larrea-Mantilla L., Spencer-Bonilla G., Lloyd R., Gionfriddo M.R., Gunjal S., Farrell A.M., Miller V.M., Murad M.H. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(3):702–711. doi: 10.1007/s12020-016-1072-9.
- Park B.R., Park H.N., Jung J.B., Lee E.S., Kim J.S., Choi G.Y., Lee J.J., Lee I.S. Efficacy and safety of drospirenone 2 mg/17 $\beta$ -estradiol 1 mg hormone therapy in Korean postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(2):213–217. doi: 10.5468/ogs.2017.60.2.213.
- Lee B., Kang B., Yoon B., Choi H., Park H., and Kim J. Efficacy and tolerability of estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg in postmenopausal Korean women: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Maturitas*. 2007;57(4):361–369. doi.org/10.1016/j.maturitas.2007.03.004.
- Zhou Y.Z., Sun L.Z., Lin J.F., Yang X., Zhang L.J., Qiao J., Wang Z.H., Xu Y.X., Xiong Z.A., Lin S.Q. Evaluation of the efficacy and safety of estradiol and drospirenone tablets in the treatment of menopausal symptoms among postmenopausal Chinese healthy women: randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2011;46(5):345–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21733370>.
- Archer D.F., Thornycroft I.H., Foegh M., Hanes V., Glant M.D., Bitterman P., Kempson R.L. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause*. 2005;12(6):716–27. doi: 10.1097/O1.gme.0000177318.24005.b1
- Lin S.Q., Sun L.Z., Lin J.F., Yang X., Zhang L.J., Qiao J., Wang Z.H., Xu Y.X., Xiong Z.A., Zhou Y.Z., Wang M.L., Zhu J., Chen S.R., Su H., Yang C.S., Wang S.H., Zhang Y.Z., Dong X.J. Estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg as hormone replacement therapy in postmenopausal Chinese women. *Climacteric*. 2011;14(4):472–81. doi: 10.3109/13697137.2011.553971.
- Gasparian S.A., Drosova L.D., Karpov S.M., Khripunova A.A. Use of menopausal hormone therapy in the correction of cognitive impairment in menopausal women. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;12:157–62. doi.org/10.18565/aig.2018.12.157-162.
- Szymański J., Zaręba K., Jakiel G., and Stabuzewska-Jóźwiak A. Genitourinary syndrome of menopause – Is the problem solved? State of the art 2018. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(4):168–174. doi: 10.5114/pm.2018.81741.
- Nazarpour S., Simbar M., Tehrani and F.R. Factors affecting sexual function in menopause: A review article. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(4):480–7. doi: 10.1016/j.tjog.2016.06.001.
- Heidari M., Ghodusi M., Rezaei P., Abyaneh S. K., Sureshjani E.H., Sheikhi R.A. Sexual Function and Factors Affecting Menopause: A Systematic Review. *J. Menopausal Med*. 2019;25(1):15–27. doi: 10.6118/jmm.2019.25.1.15.
- Zakharov I.S. Opportunities for prevention and correction of genitourinary menopausal syndrome. *Gynecology*. 2018;2:18–22. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/vozmozhnosti-profilaktiki-i-korreksii-genitourinarnogo-menopauzalnogo-sindroma>.
- Nastri C.O., Lara L.A., Ferriani R.A., Rosa-E-Silva A.C., Figueiredo J.B., Martins W.P. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5(6):CD009672. doi: 10.1002/14651858.CD009672.pub2.
- Yureneva S.V., Ilyina L.M., Yakushevskaya O.V. Menopausal hormone therapy in postmenopausal women: the quality of life today and in the long term. *Gynecology*. 2016;18(1):24–29. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25736857>.
- Compston J.E., McClung M.R., Leslie W.D. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393(10169):364–376. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3.
- Trémollières F. Assessment and hormonal management of osteoporosis. *Climacteric*. 2019;22(2):122–126. doi: 10.1080/13697137.2018.1555582.
- Zhu L., Jiang X., Sun Y., Shu W. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2016;23(4):461–470. doi: 10.1097/GME.0000000000000519.
- Warming L., Ravn P., Nielsen T., Christiansen C. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17 $\beta$ -estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric*. 2004;7(1):103–111. doi: 10.1080/13697130310001651535.
- Salov I.A., Tolstov S.N., Rebrov A.P. Evaluation of the cardiovascular safety of menopausal hormone therapy in early postmenopausal women. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;1(1):69–76. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.1.69-76.
- Coksuer H., Koplay M., Oghan F., Coksuer C., Keskin N., Ozveren O. Effects of estradiol-drospirenone hormone treatment on carotid artery intima-media thickness and vertigo/dizziness in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(5):1045–51. doi: 10.1007/s00404-010-1487-0.
- De Franciscis P., Mainini G., Labriola D., Leo S., Santangelo F., Luisi A., Russo C., Cerreto F.V., Ambrosio D., Torella M. Low-dose estrogen and drospirenone combination: Effects on metabolism and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2013;40(2):233–235. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/256097972\\_Low-dose\\_estrogen\\_and\\_drospirenone\\_combination\\_Effects\\_on\\_metabolism\\_and\\_endothelial\\_function\\_in\\_postmenopausal\\_women\\_with\\_metabolic\\_syndrome](https://www.researchgate.net/publication/256097972_Low-dose_estrogen_and_drospirenone_combination_Effects_on_metabolism_and_endothelial_function_in_postmenopausal_women_with_metabolic_syndrome).
- Caprio M., Antelmi A., Chetrite G., Muscat A., Mammi C., Marzolla V., Fabbri A., Zennaro M.C., Fève B. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2011;152(1):113–125. doi: 10.1210/en.2010-0674.
- Archer D.F., Schmelter T., Schaeffers M., Gerlinger C., Gude K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17 $\beta$ -estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2014;21(3):227–35. doi: 10.1097/GME.0b013e31829c1451.
- Casanova G., dos Reis A.M., Spritzer P.M. Low-dose oral or non-oral hormone therapy: effects on C-reactive protein and atrial natriuretic peptide in menopause. *Climacteric*. 2015;18(1):86–93. doi: 10.3109/13697137.2014.940309.
- Shen J.Z., Young M.J. Corticosteroids, heart failure, and hypertension: A role for immune cells? *Endocrinology*. 2012;153(12):5692–700. doi: 10.1210/en.2012-1780.
- Liskova Yu.V., Stolbova M.V., Stadnikov A.A., Salikova S.P. Cardioprotective properties of progestins: influence of drospirenone on myocardium in experimental heart failure. *Russ J Cardiol*. 2017;6(146):152–157. doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-152-157.
- Wada T., Ohshima S., Fujisawa E., Koya D., Tsunekii H., Sasaoka T. Aldosterone inhibits

- insulin-induced glucose uptake by degradation of insulin receptor substrate (IRS) 1 and IRS2 via a reactive oxygen species-mediated pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology*. 2009;150(4):1662-9. doi: 10.1210/en.2008-1018.
33. Rizzo M.R., Leo S., De Franciscis P., Colacurci N., Paolisso G. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Age (Dordr)*. 2014;36(1):265-74. doi: 10.1007/s11357-013-9554-7.
  34. Mauvais-Jarvis F., Manson J.E., Stevenson J.C., Fonseca V.A. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Endocr Rev*. 2017;38(3):173-188. doi: 10.1210/er.2016-1146.
  35. Słopienna R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A., Meczekalska B., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Jaremek J.D., Canoe A., Chedrauf P., Goulig D.G., Lopesh P., Mishraj G., Mueckk A., Reest M., Senturk L.M., Simoncinin T., Stevenson J.C., Stutep P., Tuomikoski P., Paschour S.A., Anagnostis P., Lambrinouakir I. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018;117:6-10. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009.
  36. Tankó L.B., Christiansen C. Effects of 17 $\beta$ -oestradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. *J Intern Med*. 2005;258(6):544-53. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01571.x.
  37. Oliver-Williams C., Glisic M., Shahzad S., Brown E., Pellegrino Baena C., Chadni M., Chowdhury R., Franco O.H., Muka T. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):257-271. doi: 10.1093/humupd/dmy039.
  38. Yureneva S.V., Ilyina L.M. Menopausal hormone therapy and risk of coronary heart disease. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2017;(3):42-9. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2017.3.42-9.
  39. Yutskovskaya Ya., Taran M., Zolotova O. Cosmetic problems in women of different ages: the opinion of a dermatologist and a cosmetologist. *Vrach = The Doctor*. 2011;(8):15-20. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16689471>.
  40. Yureneva S.V., Ilyina L.M. Effect of menopausal hormone therapy on the skin as a component of healthy aging. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(6):156-160. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-156-160.
  41. Wilkinson H.N., Hardman M.J. The role of estrogen in cutaneous ageing and repair. *Maturitas*. 2017;103:60-64. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.026.
  42. Thornton M.J. Estrogens and aging skin. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(2):264-270. doi: 10.4161/derm.23872.
  43. Misra M., Feinberg C., Matzke M., Pocalyko D. Effect of hormone replacement therapy on epidermal barrier lipids. *Intern J Cosm Sci*. 2006;28:335-342. doi: 10.1111/j.1467-2494.2006.00336.x.
  44. Yureneva S.V., Ilyina L.M., Mullabayeva S.M. The skin and sex hormones (the effects of menopause and hormone replacement therapy). *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2010;(6):16-22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18105106>.
  45. Simin J., Tamimi R., Lagergren J., Adami H.O., Brusselselaers N. Menopausal hormone therapy and cancer risk: An overestimated risk? *Eur J Cancer*. 2017;84:60-68. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.012.
  46. Paszkowski T., Bińkowska M., Dębski R., Krzyczkowska-Sendrakowska M., Skrzypulec-Plinta V., Zgliczyński W. Menopausal hormone therapy in questions and answers - A manual for physicians of various specialties. *Prz Menopauzalny*. 2019;18(1):1-8. doi: 10.5114/pm.2019.84150.
  47. Brusselselaers N., Maret-Ouda J., Konings P., El-Serag H.B., Lagergren J. Menopausal hormone therapy and the risk of esophageal and gastric cancer. *Int. J. Cancer*. 2017;140(7):1693-1699. <https://doi.org/10.1002/ijc.30588>.
  48. Sadr-Azodi O., Konings P., Brusselselaers N. Menopausal hormone therapy and pancreatic cancer risk in women: a population-based matched cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(8):1123-1128. doi: 10.1177/2050640617702060.
  49. Mikkola T.S., Tuomikoski P., Lyytinen H., Korhonen P., Hoti F., Vattulainen P., Gissler M., Ylikorkala O. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause*. 2015;22(9):976-83. doi: 10.1097/GME.0000000000000450.
  50. Benkhadra K., Mohammed K., Al Nofal A., Carranza Leon B.G., Alahdad F., Faubion S., Montori V.M., Abu Dabrh A.M., Zúñiga Hernández J.A., Prokop L.J., Murad M.H. Menopausal hormone therapy and mortality: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4021-8. doi: 10.1210/jc.2015-2238.
  51. Manson J.E., Aragaki A.K., Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., Chlebowski R.T., Howard B.V., Thomson C.A., Margolis K.L., Lewis C.E., Stefanick M.L., Jackson R.D., Johnson K.C., Martin L.W., Shumaker S.A., Espeland M.A., Wactawski-Wende J.; WHI Investigators. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;318(10):927-938. doi: 10.1001/jama.2017.11217.
  52. Dinger J., Bardenheuer K., Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*. 2016;19(4):349-56. doi: 10.1080/13697137.2016.1183624.
  53. Tolstov S.N., Salov I.A., Rebrov A.P. Changes of cardiometabolic risk factors in early and long-term use of menopausal hormone therapy in women of the climacteric period. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = The Siberian Medical Journal*. 2018;33(2):56-63. (In Russ.) doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-56-63.
  54. McCarrey A.C., Resnick S.M. Postmenopausal hormone therapy and cognition. *Horm Behav*. 2015;74:167-72. doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.04.018.
  55. Hodis H.N., Mack W.J., Henderson V.W., Shoupe D., Budoff M.J., Hwang-Levine J., Li Y., Feng M., Dustin L., Kono N., Stanczyk F.Z., Selzer R.H., Azen S.P. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med*. 2016;374:1221-1231. doi: 10.1056/NEJMoa1505241.
  56. Genazzani A.R., Schmelter T., Schaeffers M., Gerlinger C., Gude K. One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0.25 mg drospirenone/0.5 mg 17 $\beta$ -estradiol in postmenopausal women. *Climacteric*. 2013;16(4):490-498. doi: 10.3109/13697137.2013.783797.
  57. Karakhalis L.Y., Penzhoyan G.A., Mogilina M.N., Arutyunova E.V. Individual approach to ultra low dose regime of menopausal hormonal therapy in patients aged over 60. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(12):106-110. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-12-106-110.

### Информация об авторе:

**Лисицына Ольга Игоревна**, ординатор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: [o\\_yazykova@inbox.ru](mailto:o_yazykova@inbox.ru)

### Information about the author:

**Olga I. Lisitsyna**, Resident Physician, Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia; e-mail: [o\\_yazykova@inbox.ru](mailto:o_yazykova@inbox.ru)

## Миома матки у пациенток перименопаузального периода

**Ю.Э. Доброхотова**, ORCID: 0000-0002-7830-2290, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

**И.Ю. Ильина**✉, ORCID: 0000-0001-8155-8775, e-mail: iliyina@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

### Резюме

Миома матки – одна из наиболее распространенных доброкачественных опухолей женской половой сферы, которая возникает у 20–40% женщин репродуктивного периода. Максимальная заболеваемость миомы матки приходится на перименопаузальный возраст. У данного контингента пациенток с появлением симптомов, связанных с дефицитом эстрогенов, часто встает вопрос о необходимости назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ), однако для назначения МГТ миома матки является относительным противопоказанием. В данной статье мы рассмотрели вопрос о необходимости проведения консервативного лечения миомы матки у пациенток перименопаузального периода с целью подготовки для назначения МГТ. В статье отражена эффективность медикаментозного лечения миомы матки с использованием антигестагенов (гинестрил).

**Ключевые слова:** миома матки, медикаментозное лечение, гинестрил, перименопаузальный период, менопаузальная гормональная терапия (МГТ), гистероскопия, УЗИ, доплерометрия, объем матки, эстрадиол

**Для цитирования:** Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Миома матки у пациенток перименопаузального периода. *Медицинский совет*. 2019;(13):123-128. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-123-128.

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

## Uterine fibroids in premenopausal women

**Yuliya E. Dobrokhotova**, ORCID: 0000-0002-7830-2290, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

**Irina Yu. Ilina**✉, ORCID: 0000-0001-8155-8775, e-mail: iliyina@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova Street, Moscow, 117997, Russia

### Abstract

Uterine fibroids are one of the commonest benign pelvic tumours with an estimated incidence of 20–40% in women during their reproductive years. Incidence rates for uterine fibroid diagnoses were highest in premenopausal age. The gynecologists are frequently faced with need for the administration of menopausal hormone therapy (MHT) in this group of patients with the onset of symptoms associated with estrogen deficiency; however, uterine fibroids represent a relative contraindication for the administration of MHT. In the present paper, we point out the need for conservative therapy of uterine fibroids in premenopausal patients to prepare for the administration of MHT. The paper reflects the efficacy of the drug treatment of uterine fibroids using antigestagens (gynestril).

**Keywords:** uterine fibroids, drug treatment, gynestril, perimenopausal period, menopausal hormone therapy (MHT), hysteroscopy, ultrasound investigation, dopplerometry, uterine volume, estradiol

**For citation:** Dobrokhotova Yu.E., Ilina I.Yu. Uterine fibroids in premenopausal women. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):123-128. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-123-128.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Миома матки – одна из наиболее распространенных доброкачественных опухолей женской половой сферы, которая возникает у 20–40% женщин репродуктивного периода [1–3]. Максимальная заболеваемость миомы матки и большинство показаний к оперативному лечению данной патологии приходится на перименопаузальный возрастной период, достигая максимального значения в 45–50 лет [4, 5]. По данным литературы, каждая третья женщина с миомой матки нуждается в хирургическом лечении [1, 6].

Когда отсутствуют показания к оперативному лечению, ведущее значение приобретает консервативная терапия,

целью которой является торможение роста опухоли. По данным некоторых авторов, выжидательная тактика при бессимптомном течении миомы матки и небольших размерах не допустима, так как в последующем может привести к оперативному лечению [7, 8]. У других авторов есть мнение, что при бессимптомном течении миомы матки, за исключением больших размеров опухоли, нет оснований для назначения лекарственных средств [1, 3], особенно это касается пациенток перименопаузального периода, когда ожидается, что в постменопаузальном периоде может отмечаться уменьшение размеров миомы матки за некоторым исключением [1].

Перименопаузальный период является критическим в жизни женщины. Возникающие болезни адаптации и

компенсации, эндокринные, метаболические и иммунологические расстройства предрасполагают к манифестации опухолевых заболеваний [6]. Кроме того, симптомы, появляющиеся у данного контингента пациенток на фоне дефицита эстрогенов, значительно снижают качество жизни. Основным методом профилактики и коррекции менопаузальных расстройств является менопаузальная гормональная терапия (МГТ) [9–11]. Однако в России, где женщины 40–69 лет составляют 21 млн всего населения, только около 2% этих женщин принимают МГТ (для сравнения: в США МГТ использует каждая четвертая женщина постменопаузального возраста) [9, 11, 13].

Одним из относительных противопоказаний для применения МГТ у пациенток перименопаузального периода является миома матки. Препараты МГТ пациенткам данной категории рекомендуется назначать в том случае, если у женщины имеется не более 2–3 миоматозных узлов не более 3 см, с учетом отсутствия других противопоказаний для назначения МГТ [1]. Открытым остается вопрос, как поступать с пациентками с патологическим течением климактерического синдрома, у которых отсутствуют показания для оперативного лечения, нет противопоказаний для назначения МГТ, однако имеется миома матки с миоматозными узлами более 3 см.

На кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (зав. каф. Ю.Э. Доброхотова) было решено провести исследование, направленное на выявление эффективности препарата для консервативного лечения миомы матки у пациенток перименопаузального периода.

Учитывая тот факт, что определенную роль в развитии миомы матки играют эстрогены и различные изоформы прогестерона в сочетании с повышенным содержанием митогенных факторов роста, гормональная терапия занимает ведущее место в консервативном лечении данного заболевания [11, 14, 15].

На сегодняшний день агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГн-РГ) признаны единственным лекарственным средством, способным уменьшить симптоматику миомы матки, кроме того, временно воздействовать на объем миоматозных узлов. Однако продолжительность лечения ограничена 6 мес. в связи с побочными эффектами, и после отмены препарата через 2–3 месяца объемы миоматозных узлов приближаются к исходным параметрам [1, 14, 15] (<http://www.fda.gov>).

В данной статье представлен опыт консервативного лечения миомы матки синтетическим стероидным препаратом, конкурентным ингибитором прогестерона (Гинестрил). Клинический эффект его воздействия обусловлен блокированием действия прогестерона на уровне рецепторов. Препарат является также антагонистом андрогенов и глюкокортикоидов. Одной из важнейших особенностей действия Гинестрила является отсутствие гипозэстрогении, поэтому не наблюдается ни вазомоторных симптомов, ни снижения минеральной плотности костной ткани. Рекомендованная доза для лечения миомы матки – 50 мг ежедневно.

**Цель исследования:** оценить эффективность препарата Гинестрил в дозе 50 мг/сут при использовании его в лечении миомы матки размером до 12 недель условной беременности у пациенток перименопаузального периода перед назначением МГТ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе оценки эффективности препарата на базе гинекологического отделения Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование и лечение 59 пациенток перименопаузального периода (STRAW+10 периоды -2 (-1)) с миомой матки до 12 недель условной беременности.

Критерий отбора в исследование – пациентки перименопаузального периода с миомой матки до 12 недель условной беременности.

Из исследования исключались пациентки моложе 45 лет, постменопаузального периода, с миомой матки с субмукозным расположением миоматозных узлов, гиперпластическими процессами эндометрия, опухолями яичников и молочных желез; подозрением на саркому матки; острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза; тяжелой соматической патологией; с размерами матки более 12 недель условной беременности; с аллергическими реакциями на мифепристон; беременность; лактация; наличие других противопоказаний для назначения МГТ.

В процессе комплексного обследования, кроме клиничко-анамнестических методов, использовались инструментальные и лабораторные методы, включающие:

**1. Эхографическое исследование органов малого таза с доплерометрией.** Исследования выполнялись на аппаратах ULTRAMARC-8 фирмы ATL (США), снабженных секторальным механическим датчиком с диапазоном частот 5,0 МГц, 7,5 МГц и 10 МГц. Допплерометрия проводилась с последующей оценкой кривых скоростей кровотока, измерением индекса резистентности (ИР) в маточных артериях (МА). Визуализацию маточных артерий проводили на уровне перешейка матки до вступления сосуда в миометрий. Частота визуализации маточных артерий у пациенток была 100%. УЗИ органов малого таза проводили через 3 и 6 месяцев приема препарата, в дальнейшем через 3 и 6 месяцев динамического наблюдения или на фоне приема МГТ.

**2. Исследование гормонального профиля,** включающее определение ЛГ, ФСГ, эстрадиола в сыворотке крови, проводилось при помощи хемилюминесцентного метода на микрочастицах, на аппаратах (ARCHITECT 2000 SR) фирмы АBBОТТ (Германия) до начала приема, через 3 месяца и 6 месяцев приема препарата в клинической диагностической лаборатории «Диалаб».

**3. Гистероскопия** выполнялась с помощью эндоскопического оборудования фирмы «Karl Storz» (Германия) по стандартной методике. В качестве анестезиологического пособия для гистероскопии применяли внутривенный наркоз. Под контролем гистероскопии выполняли раз-

дельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и стенок полости матки.

Препарат Гинестрил назначался с целью уменьшения размеров матки и миоматозных узлов 22 пациенткам прменопаузального периода в дозе 50 мг ежедневно перорально в течение 6 месяцев, лечение начиналось со второго дня менструального цикла. Средний возраст пациенток первой группы составил  $47,4 \pm 1,5$  лет (от 45 до 50 лет).

Для проведения сравнительного анализа была выделена группа из 20 пациенток прменопаузального периода, которым с целью уменьшения размеров миомы матки назначался агн-РГ (бусерелин) инъекционно по стандартной схеме в течение 6 месяцев. Средний возраст пациенток второй группы составил  $48,4 \pm 1,6$  лет (от 45 до 52 лет).

Группу контроля (третья группа) составили 17 пациенток прменопаузального периода с миомой матки, которые отказались от медикаментозного лечения. За ними осуществлялось динамическое наблюдение. Средний возраст пациенток данной группы составил  $48,2 \pm 2,4$  лет (от 45 до 52 лет).

Эффективность проведенной терапии оценивалась через 3 и 6 месяцев лечения.

Вторым этапом пациенткам 1 и 2 группы при отсутствии противопоказаний назначалась МГТ, контроль за результатами терапии осуществлялся также через 3 и 6 месяцев. За пациентками 3 группы осуществлялось динамическое наблюдение без назначения медикаментозной терапии.

При сборе анамнеза обращала на себя внимание частота встречаемости у пациенток обильных болезненных и продолжительных менструаций. Так, 19 (86,4%) пациенток 1 группы предъявляли жалобы на обильные менструации, у 11 (50%) менструации были болезненными и у 16 (72,7%) – длительными (от 8 до 10 дней).

У 17 (85%) пациенток второй группы были жалобы на обильные менструации, у 9 (45%) менструации были болезненными и у 14 (70%) длительными (от 8 до 10 дней).

В группе контроля (третья группа) жалобы на обильные менструации предъявляли 14 пациенток (82,4%), у 11 пациенток (64,7%) менструации были болезненными и у 12 – продолжительными (70,6%).

Некоторые пациентки предъявляли жалобы, связанные с дефицитом эстрогенов. В связи с тем что в исследование были включены пациентки прменопаузального периода, с невыраженным дефицитом эстрогенов, в основном были жалобы, связанные с вегетативными и психоэмоциональными изменениями. С целью динамического наблюдения и объективной оценки влияния медикаментозного лечения на самочувствие пациентки мы использовали ММИ (модифицированный менопаузальный индекс Куппермана) по шкалам нейровегетативных, эндокринно-метаболических и психоэмоциональных нарушений.

В 1 группе до начала лечения у 20 пациенток (90,9%) были проявления климактерического синдрома легкой степени выраженности (ММИ от 12 до 34 баллов), у 2

пациенток (9,1%) – умеренной степени выраженности (35–58 баллов). Тяжелой степени выраженности дефицита эстрогенов (>58 баллов) у пациенток 1 группы выявлено не было.

Во 2 группе легкой степени выраженности климактерический синдром был у 17 пациенток (85%), умеренной степени выраженности у 3 пациенток (15%). Тяжелой степени выраженности выявлено не было.

В 3 группе у пациенток распределение тяжести течения климактерического синдрома произошло следующим образом: у 14 (82,4%) – легкой степени выраженности, у 3 (17,6%) – умеренной, тяжелой степени не было также выявлено у пациенток данной группы.

Далее подсчет баллов ММИ производили через 3 и 6 месяцев у пациенток 1 и 2 групп на фоне лечения, и через 3 и 6 месяцев динамического наблюдения за пациентками 3 группы.

Оказалось, что на фоне приема Гинестрила степень выраженности проявлений климактерического синдрома увеличилась, но недостоверно. И через 3 и 6 месяцев приема препарата также легкая степень была выявлена у 20 пациенток (90,9%), умеренная – у 2 пациенток (9,1%).

У пациенток 2 группы, принимающих агн-РГ, отмечалось значительное увеличение ММИ. Через 3 месяца лечения легкая степень выраженности климактерического синдрома была обнаружена у 16 пациенток (80%), умеренная – у 4 пациенток (20%). Через 6 месяцев приема препарата легкая степень выраженности была у 12 пациенток (60%), умеренная – у 8 пациенток (40%).

У пациенток 3 группы, где пациентки не получали медикаментозной терапии, и за ними проводилось динамическое наблюдение, были получены следующие результаты: через 3 месяца наблюдений легкая степень выраженности климактерического синдрома была выявлена у 14 пациенток (82,4%), умеренная – у 3 пациенток (17,6%). Через 6 месяцев наблюдений у 12 пациенток (70,6%) – легкая степень и у 5 пациенток (29,4%) – умеренная степень выраженности.

В *таблице 1* представлены средние показатели ММИ.

- **Таблица 1.** Средние показатели ММИ у пациенток разных групп на фоне лечения и при динамическом наблюдении
- **Table 1.** Average modified menopausal index (MMI) in patients of different groups during treatment and during dynamic observation

Группы	ММИ до лечения	ММИ через 3 мес. лечения	ММИ через 6 мес. лечения
1 группа	$21,9 \pm 10,3$	$23 \pm 9,7$	$25,3 \pm 8,7$
2 группа	$23,4 \pm 10,5$	$28,9 \pm 6,6$	$36,7 \pm 7,3$
3 группа	$23,5 \pm 8,5$	$25,6 \pm 7,5$	$28,5 \pm 6,9$

При проведении сравнительного анализа полученных данных обращает на себя внимание отсутствие тяжелой степени выраженности климактерического синдрома у обследуемых пациенток, что можно объяснить тем, что в исследование были включены пациентки прменопаузального периода при отсутствии выраженного дефицита

эстрогенов. При проведении лечения с использованием препарата Гинестрил не отмечается ухудшения самочувствия пациенток в связи с отсутствием его влияния на гормональный фон, даже при использовании его у пациенток прменопаузального периода.

По данным литературы, известно, что при применении аГн-РГ у пациенток отмечается достоверное увеличение жалоб, связанных с дефицитом эстрогенов [4, 13]. В данном исследовании при использовании аГн-РГ отмечается значительное ухудшение проявлений климактерического синдрома, что выражается в ухудшении самочувствия пациенток, увеличении жалоб, однако данные недостоверные, что связано с тем, что исходно пациентки были с жалобами, связанными с дефицитом эстрогенов.

У пациенток 3 группы также отмечалось постепенное увеличение ММИ, связанное с физиологическими изменениями у пациенток данного возраста.

При проведении сравнительного анализа между группами по наследственности, детородной функции, гинекологическому статусу, по наличию сопутствующей патологии пациентки были сопоставимы, и значимых отличий выявлено не было.

В результате проведения УЗИ органов малого таза у 18 пациенток (30,5%) были выявлены единичные миоматозные узлы, и в зависимости от локализации и характера роста 5 пациенток (27,8%) были отнесены к субсерозной локализации, 7 пациенток (38,9%) – к интерстициально-субсерозной локализации и 6 (33,3%) – к интерстициальной локализации миоматозных узлов. У оставшихся 41 пациентки (69,5%) были выявлены множественные миоматозные узлы размерами от 3 до 7 см различной локализации.

При изучении особенностей васкуляризации миоматозных узлов было выявлено, что более чем у половины больных – 34 (57,6%) отмечалось в миоматозных узлах преобладание периферической васкуляризации над центральной. У 17 пациентки (28,8%) был выявлен смешанный тип васкуляризации в миоматозных узлах, у 8 пациенток (13,6%) – преобладание центральной васкуляризации над периферической.

Учитывая наличие нарушений менструальной функции, до начала проведения терапии всем пациенткам проводилось раздельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии. По данным морфологического исследования нарушений выявлено не было, что позволило продолжить проведение исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении клинко-лабораторного обследования у пациенток были получены результаты гормонов: ЛГ, ФСГ, эстрадиола, представленные в *таблице 1*. В связи с тем что в нашем исследовании участвовали пациентки перименопаузального периода (STRAW+10 периоды -2 (-1)), то были получены результаты, соответствующие данному переходному периоду, которые значимо не отличались по группам (*табл. 2*).

● **Таблица 2.** Результаты гормонального исследования пациенток разных групп на фоне лечения и при динамическом наблюдении

● **Table 2.** The findings of hormonal studies of patients of different groups during treatment and during dynamic observation

Показатели Результаты	ЛГ, мМЕ/мл	ФСГ, мМЕ/мл	Эстрадиол, пкмоль/л
<b>1 группа (Гинестрил) N – 22</b>			
до лечения	10,2 ± 2,9	25,4 ± 3,6	124,7 ± 22,4
через 3 мес. лечения	11,4 ± 3,8	29,6 ± 4,7	112,5 ± 24,3
через 6 мес. лечения	11,5 ± 3,2	30,2 ± 4,3	114,2 ± 24,6
<b>2 группа (аГн-РГ) N – 20</b>			
до лечения	11,1 ± 3,6	26,4 ± 4,2	132,8 ± 26,1
через 3 мес. лечения	16,8 ± 4,7	44,9* ± 7,7	84,5 ± 21,4
через 6 мес. лечения	17,4 ± 5,2	51,8* ± 5,3	76,3 ± 23,8
<b>3 группа (контрольная) N – 17</b>			
до лечения	11,4 ± 3,3	26,3 ± 4,6	136,3 ± 25,2
через 3 мес. лечения	13,3 ± 4,2	32,6 ± 5,1	127,5 ± 22,3
через 6 мес. лечения	13,7 ± 3,7	36,2 ± 4,8	118,8 ± 24,1

\* – p<0,05 при сравнении со значениями до лечения.

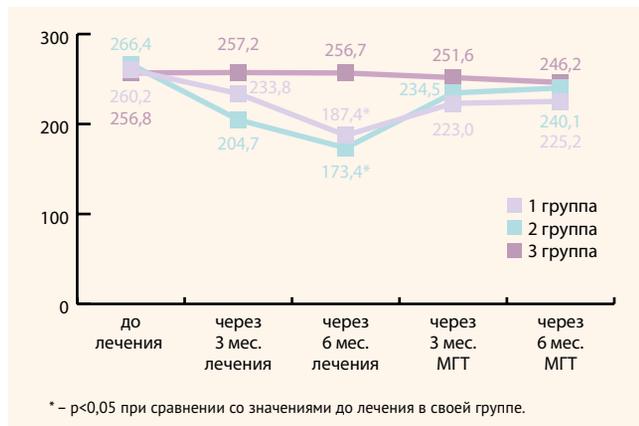
Обращает на себя внимание тот факт, что прием Гинестрила не влияет на изменение уровней представленных гормонов, а незначительный рост ЛГ, ФСГ и снижение уровня эстрадиола на протяжении динамического наблюдения у пациенток 1 группы и контрольной указывают на физиологические изменения, характерные для данного периода. При применении аГн-РГ отмечалось закономерное повышение уровней ФСГ и ЛГ, причем достоверное повышение уровня ФСГ по сравнению с исходными данными. На фоне лечения уровень эстрадиола уменьшался, но недостоверно, что может быть связано с невысоким исходным уровнем гормона у женщин данного возрастного периода.

Далее эффективность лечения мы оценивали по изменению объема матки при УЗИ органов малого таза в начале исследования, через 3 и 6 месяцев лечения, а далее через 3 и 6 месяцев приема МГТ (*рис.*).

При проведении сравнительного анализа изменений объема матки у пациенток разных групп обнаружилось, что на фоне лечения препаратами Гинестрил и аГн-РГ отмечалось достоверное уменьшение объема матки через 6 месяцев лечения. Объем матки у пациенток 1 группы через 6 месяцев лечения уменьшился на 28%, а у пациенток 2 группы на 35%. После проведенной терапии пациенткам 1 и 2 групп была назначена МГТ. В ходе динамического наблюдения за пациентками обнаружилось, что объем матки у пациенток увеличился, что было ожидаемо. У пациенток 1 группы через 3 месяца на 19%,

● **Рисунок.** Графическое изображение изменения объема матки на фоне лечения и при динамическом наблюдении у пациенток обследуемых групп

● **Figure.** Graphical depiction of changes in uterine volume during treatment and during dynamic observation in patients of the studied groups



по сравнению с данными, полученными через 6 месяцев лечения, через 6 месяцев – на 20,2%. У пациенток 2 группы на 35,2% и 38,5% соответственно.

При сравнении окончательных результатов, полученных при измерении объема матки на фоне МГТ, с исходными результатами, оказывается, что объем матки у пациенток 1 группы был меньше на 13,5%, у пациенток 2 группы – на 10%, несмотря на то, что на фоне лечения отмечались более значимые изменения, то есть при применении Гинестрила отмечаются чуть менее выраженные изменения в отношении уменьшения объема матки при сравнении с аГн-РГ, но эффект после лечения сохраняется дольше, даже на фоне приема МГТ.

Что касается пациенток 3 группы, то на протяжении длительного динамического наблюдения отмечалось незначительное уменьшение объема матки, что можно объяснить физиологическими изменениями у пациенток данной возрастной категории.

Также в ходе исследования проводилась доплерометрия. Оценивали кривые скоростей кровотока с измерением индекса резистентности (ИР) в маточных артериях (МА). Визуализацию маточных артерий проводили на уровне перешейка матки до вступления сосуда в миометрий. Допплерометрию проводили через 3 и 6 месяцев приема препарата и динамического наблюдения (табл. 3).

● **Таблица 3.** Результаты доплерометрии при проведении УЗИ органов малого таза у обследуемых пациенток через 3 и 6 месяцев лечения и динамического наблюдения

● **Table 3.** Dopplerometry findings during ultrasound imaging of the pelvis in the studied patients after 3 and 6 months of treatment and dynamic observation

Группы	ИР в МА до лечения	ИР в МА через 3 мес. лечения	ИР в МА через 6 мес. лечения
1 группа	0,89 ± 0,01	0,89 ± 0,01	0,9 ± 0,01
2 группа	0,9 ± 0,01	0,91 ± 0,01	0,92 ± 0,01
3 группа	0,89 ± 0,01	0,9 ± 0,01	0,9 ± 0,01

На фоне лечения отмечалось незначительное снижение васкуляризации, в большей степени на фоне приема аГн-РГ, что отразилось повышением индекса резистентности (ИР) в маточных артериях, но недостоверно. Значимых изменений при доплерометрии у пациенток других групп выявлено не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая эффективность и хорошая переносимость препарата Гинестрил позволяют успешно использовать его при лечении миомы матки у женщин перименопаузального периода в качестве подготовительного этапа при решении вопроса о назначении МГТ.

Поступила / Received 19.08.2019  
Отрецензирована / Review 23.08.2019  
Принята в печать / Accepted 26.08.2019

## Список литературы

- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Белоцерковцева Л.Д., Беженарь В.Ф. *Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных.* Москва. 2015:333-335. Режим доступа: <https://stopmyoma.ru/wp-content/uploads/2017/09/%D0%9C%D0%B8%D0%BE%D0%BC%D0%B0-%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BB-%D0%BB%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F-2015.pdf>.
- Donnez J., Vazques F., Tomaszewski J., Nouri K., Boucharde P., Fauser B.C., Barlow D.H., Palacios S., Donnez O., Bestel E., Osterloh I., Loumaye E. Long-term treatment of uterine fibroids with uliprista acetate. *Fertility and sterility.* 2014;101(6):1565-1573. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.008.
- Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Радзинского В.Е. (ред.). *Национальное руководство. Гинекология.* М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017. 1063 с. Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441527.html>.
- Камболова О.Т., Балиос Л.В., Иванова И.С., Агнаева Н.З. Опыт применения сквалена у больных миомой матки в перименопаузальном возрастном периоде. *Вестник Российского Научного Центра Рентгенорадиологии.* 2010;(10):4-6. Режим доступа: [http://vestnik.rncrg.ru/vestnik/v10/papers/kamb\\_v10.htm](http://vestnik.rncrg.ru/vestnik/v10/papers/kamb_v10.htm).
- Кичигин О.В., Арестова И.М., Занько Ю.В. Факторы риска развития миомы матки и качество жизни пациенток, оперированных по поводу миомы матки. *Охрана материнства и детства.* 2013;2(22):36-41. Режим доступа: <https://elibr.vsmu.by/handle/123/5331>.
- Pansky M., Cowan B.D., Frank M., Hampton H.L., Zimberg S. Laparoscopically assisted uterine fibroid cryoablation. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(6):571-577. doi: 10.1016/j.ajog.2009.06.028.
- Толстолуцкая Е.А., Тетелюткина Ф.К., Соловьева М.Е., Мейтс О.И., Клестов К.Б. Дифференцированный подход к лечению миомы матки. *Медицинский альманах.* 2010;(3):91-92. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/differentsirovannyi-podhod-k-lecheniyu-miomy-matki>.
- Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Дифференцированный подход к лечению больных миомой матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2008;7(3):74-81. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11031299>.
- Обоскалова Т.А., Коваль М.В. Влияние менопаузальной гормональной терапии на миому матки у женщин в постменопаузе. *Уральский медицинский журнал.* 2017;6(150):5-9. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29827416>.
- Yoldemir T. Fertility in midlife women. *Climacteric.* 2016;19(3):240-246. doi: 10.3109/13697137.2016.1164133.
- Bateson D., McNamee K. Perimenopausal contraception: A practice-based approach. Aust

- Fam Physician. 2017;46(6):372-377. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bateson+D.%2C+McNamee+K.+Perimenopausal+contraception%3A+A+practice-based+approach.+Aust.Fam.Physician>.
12. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации (протоколы). Москва. 2014. 57 с. Режим доступа: <https://minzdrav.gov-murman.ru/activities/akusherstvo/poryadki/menopauza.pdf>.
  13. Межевитинова Е.А., Довлетханова Э.Р., Ледина А.В. Заместительная гормональная терапия в лечении климактерического синдрома. *Врач*. 2011;(1):21-24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15590198>.
  14. Graham J.D., Hanson A.R., Croft A.J., Fox A.H., Clarke C.L. Nuclear matrix binding is critical for progesterone receptor movement into nuclear foci. *The FASEB Journal*. 2009;23(2):546-556. doi: 10.1096/fj.08-113639.
  15. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Гончаров И.Ю. Миома матки. Безоперационное лечение. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;2(1):3-6. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mioma\\_matki\\_Bezoperacionnoe\\_lechenie/#ixzz5xiAGc1Yz](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mioma_matki_Bezoperacionnoe_lechenie/#ixzz5xiAGc1Yz).

## References

1. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Artyukov N.V., Belotserkovtseva L.D., Bezhenar V.F. *Uterine fibroids: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical guidelines for the patient management. (In Russ.)* Moscow. 2015:333-335. Available at: <https://stopmyoma.ru/wp-content/uploads/2017/09/%D0%9C%D0%B8%D0%BE%D0%BC%D0%B0-%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BB-%D0%BB%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F-2015.pdf>.
2. Donnez J., Vazques F., Tomaszewski J., Nouri K., Bouchard P., Fauser B.C., Barlow D.H., Palacios S., Donnez O., Bestel E., Osterloh I., Loumaye E. Long-term treatment of uterine fibroids with uliprista acetate. *Fertility and sterility*. 2014;101(6):1565-1573. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.008.
3. Saveleva G.M., Sukhikh G.T., Radzinskiy V.E. (ed.) *National guideline. Gynecology*. M.: GEOTAR-Media. 2017. 1063 p. Available at: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441527.html>.
4. Kambolova O.T., L. Balios V., Ivanov I.S., Agnaeva N.Z. Experience of using derivatives of squalene in patients with uterine myoma in perimenopausal indoor-age period. *Vestnik Rossiyskogo Nauchnogo Tsentra Rentgenoradiologii = Russian Scientific Center of Roentgenoradiology*. 2010;(10):4-6. (In Russ.) Available at: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/kamb\\_v10.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/kamb_v10.htm).
5. Kichigin O.V., Arestova I.M., Zanko Y.V. Risk factors of hysteromyoma development and quality of life of patients operated in connection with hysteromyoma. *Okhrana materinstva i detstva = Maternal and Child Health*. 2013;2(22):36-41. (In Russ.) Available at: <https://elib.vsmu.by/handle/123/5331>.
6. Pansky M., Cowan B.D., Frank M., Hampton H.L., Zimberg S. Laparoscopically assisted uterine fibroid cryoablation. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(6):571-577. doi: 10.1016/j.ajog.2009.06.028.
7. Tetelyutina F.K., Tolstolutsкая E.A., Solovieva M.E., Klestov K.B., Mejtis O.I. The results of embolization of uterine arteries at the treatment of patients with hysteromyoma. *Medicinskij al'manah = Medical Almanac*. 2010;(3):91-92. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/differentsirovannyj-podhod-k-lecheniyu-miomy-matki>.
8. Tikhomirov A.L., Oleynik Ch.G. A differentiated approach to treatment of patients with uterine myoma. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2008;7(3):74-81. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11031299>.
9. Oboskalova T.A., Koval M.V. Influence of Menopausal Hormone Therapy on uterine myoma in menopausal women. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*. 2017;6(150):5-9. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29827416>.
10. Yoldemir T. Fertility in midlife women. *Climacteric*. 2016;19(3):240-246. doi: 10.3109/13697137.2016.1164133.
11. Bateson D., McNamee K. Perimenopausal contraception: A practice-based approach. *Aust Fam Physician*. 2017;46(6):372-377. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bateson+D.%2C+McNamee+K.+Perimenopausal+contraception%3A+A+practice-based+approach.+Aust.Fam.Physician>.
12. Smetnik V.P., Sukhikh G.T. (ed.) *Menopausal hormone therapy and preserving the mature women's health. Clinical guidelines (protocols)*. Moscow. 2014. 57 p. Available at: <https://minzdrav.gov-murman.ru/activities/akusherstvo/poryadki/menopauza.pdf>.
13. Mejevitiнова E., Dovel'tkhanova E., Ledina A. Hormonal replacement therapy in treatment for climacteric syndrome. *Vrach = The Doctor*. 2011;(1):21-24. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15590198>.
14. Graham J.D., Hanson A.R., Croft A.J., Fox A.H., Clarke C.L. Nuclear matrix binding is critical for progesterone receptor movement into nuclear foci. *The FASEB Journal*. 2009;23(2):546-556. doi: 10.1096/fj.08-113639.
15. Dobrokhotoва Yu.E., Ilyina I.Yu., Goncharov I.Yu. Uterine myoma. Non-surgical treatment. *RMZH. Mat' i ditya = RMJ*. 2018;2(1):3-6. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mioma\\_matki\\_Bezoperacionnoe\\_lechenie/#ixzz5xiAGc1Yz](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mioma_matki_Bezoperacionnoe_lechenie/#ixzz5xiAGc1Yz).

### Информация об авторах:

**Доброхотова Юлия Эдуардовна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: [pr.dobrohotova@mail.ru](mailto:pr.dobrohotova@mail.ru)

**Ильина Ирина Юрьевна**, д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: [ilyina@mail.ru](mailto:ilyina@mail.ru)

### Information about the authors:

**Yuliya E. Dobrokhotova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Obstetrics and Gynecology, Department of General Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova Street, Moscow, 117997, Russia; e-mail: [pr.dobrohotova@mail.ru](mailto:pr.dobrohotova@mail.ru)

**Irina Yu. Ilyina**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Obstetrics and Gynecology, Department of General Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova Street, Moscow, 117997, Russia; e-mail: [ilyina@mail.ru](mailto:ilyina@mail.ru)

## Альтернативная коррекция климактерических расстройств

**О.В. Якушевская**✉, ORCID: 0002-7430-1207, e-mail: ykushox83@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

### Резюме

Жизнь женщины условно делится на определенные периоды: детский, подростковый, репродуктивный и период старения. Последний называют также климактерическим. Все, что касается старения, как правило, ассоциировано с негативными ожиданиями и пессимистическим настроем. Но если вспомнить, слово «климакс» с греческого переводится как «лестница». Таким образом, климактерий являет собой кульминацию «женской карьеры». Каждый период ознаменован своими физиологическими особенностями, и климактерий не является исключением. Завершение деятельности репродуктивной системы нередко сопровождается формированием целого ряда эстрогендефицитных состояний. Последние современные наработки, начиная от гормональных субстанций и заканчивая альтернативными соединениями, позволяют эффективно решать проблемы климактерия.

**Ключевые слова:** менопауза, климактерический синдром, вазомоторные симптомы (ВМС), фитоэстрогены, изофлавоны, менопаузальная гормональная терапия (МГТ)

**Для цитирования:** Якушевская О.В. Альтернативная коррекция климактерических расстройств. *Медицинский совет*. 2019;(13):131-136. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-131-136.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Alternative therapies for menopausal disorders

**Oksana V. Yakushevskaya**✉, ORCID: 0002-7430-1207, e-mail: ykushox83@mail.ru

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4 Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia

### Abstract

A woman's life can be theoretically divided into certain periods: children's, adolescent, reproductive and ageing. The latter is also called menopause. Everything related to ageing is usually associated with negative expectations and a pessimistic disposition. But if it is remembered, the word «climax» comes from the Greek language, meaning «staircase». Thus, menopause presents a culmination of a «female career». Each period is marked by its physiological characteristics, and menopause is no exception. The completion of the reproductive system functioning is often accompanied by the formation of a number of estrogen-deficient conditions. The latest modern insights, ranging from hormonal substances to alternative compounds, can effectively solve the problems of menopause.

**Keywords:** menopause, climacteric syndrome, vasomotor symptoms (VMSs), phytoestrogens, isoflavones, menopausal hormone therapy (MHT)

**For citation:** Yakushevskaya O.V. Alternative therapies for menopausal disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):131-136. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-131-136.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest

### ВВЕДЕНИЕ

Женский организм в течение всей жизни находится в условиях физиологической нагрузки эстрогенами. Причем разные этапы жизни представительниц прекрасного пола характеризуются специфическими изменениями ферментативной модификации стероидов в эстрогены. В подростковый и репродуктивный период превалирует влияние эстрадиола (Е2). Последний относится к наиболее активным эстрогенам, который у подростков в основном отвечает за развитие вторичных половых признаков, далее – за становление и функционирование репродуктивной функции. Причем область влияния женских гормонов не ограничивается только лишь репродуктивной системой. Экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER- $\alpha$ , - $\beta$ ) в клетках-мишенях репродуктивных и нерепродуктивных

органов объясняет многогранные интерференционные способности эстрогенов.

Основной эстроген при беременности – эстриол (Е3). Е3 – слабый эстроген, который, как и другие плацентарные гормоны, секретируется с помощью синцитиотрофобласта. Из-за множества этапов пути биосинтеза образующийся Е3 часто называют продуктом фетоплацентарной единицы. Эстетрол (Е4) синтезируется в печени плода человека. Это довольно слабый эстроген, обладающий низким сродством к ядерным ER. Е4 может рассматриваться как потенциальный стероидный селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (СЭРМ) с возможным применением у человека [1].

Основным эстрогеном женщин в постменопаузе является эстрон (Е1), который вырабатывается не только яичниками, но и жировой тканью. Его сравнительно с Е2 меньшая активность (в 4–5 раз) основана на низком

аффинитете к ER. E1 используется организмом как источник для синтеза E2. Однако в период менопаузы совсем небольшое количество E1 преобразуется в E2, в результате чего превалирует уровень первого. E1 не является аналогом E2, поэтому не предотвращает нежелательных перемен, связанных с климактерием [1].

Период физиологической нагрузки эстрогенами сменяется состоянием их физиологического дефицита в результате прекращения работы яичников. Гормональная перестройка способствует развитию комплекса многообразных адаптивных реакций. Наиболее частыми проявлениями менопаузальных расстройств являются вазомоторные симптомы (ВМС) (приливы жара, приступы озноба и повышенная потливость). У ряда женщин они могут начинаться задолго до последней менструации. До 80% ВМС возникает в период перименопаузального перехода и достигает своего пика в первые годы постменопаузы. Приливы представляют собой внезапное ощущение жара в области лица, шеи и груди, длящееся несколько минут. Как правило, во время подобных приступов женщины отмечают усиленное сердцебиение, потоотделение, тревожное состояние. В зависимости от тяжести происходящего, соответственно, изменяется качество жизни и трудоспособность пациенток. Ночные приступы способствуют нарушению сна и формированию бессонницы. Важно отметить, что не все женщины в период климактерия испытывают ВМС, а у пациенток с различными формами аменореи их никогда не бывает. В данном случае указанные симптомы появляются только при назначении менопаузальной гормональной терапии (МГТ) и резкой ее отмене [2].

Патогенез ВМС не имеет единой подтвержденной теории. Снижение уровня половых гормонов играет основную роль, что подтверждается исчезновением симптомов при использовании эстрогенов. На фоне дефицита эстрогенов нарушаются процессы терморегуляции в гипоталамусе с последующим сужением терморегуляторной зоны и увеличением ее чувствительности к небольшим изменениям в температуре тела [3]. Однако механизм подобного вазомоторного реагирования еще более сложен и кроется в регуляции пульсационной секреции ГнРГ субпопуляцией нейронов аркуатного ядра, экспрессирующих  $\alpha$ -эстрогеновый рецептор (ER $\alpha$ ), рецептор к нейрокинину-3, кинспептин, нейрокинин В и динорфин – так называемые KNDу-нейроны [4].

В условиях дефицита эстрогенов прогрессируют ассоциированные с ним нарушения: остеопороз, когнитивные и метаболические нарушения, урогенитальная атрофия. Относительное преобладание андрогенов в пери- и постменопаузе, которое несоизмеримо больше уровня эстрогенов, способствует формированию таких метаболических нарушений, как дислиппротеинемия, инсулинорезистентность и висцеральное ожирение. В связи с физиологическим снижением уровня прогестерона – природного антагониста альдостерона происходит реактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с такими последствиями, как задержка жидкости, подъемы артериального давления (АД), изменение метаболизма адипоци-

тов жировой ткани. Все вышеперечисленное в целом приводит к увеличению кардиометаболических рисков [5].

До недавнего времени полагали, что ВМС не наносит существенного ущерба здоровью, а только снижает качество жизни, самооценку, нарушают сон и трудовую деятельность. Работы последних лет свидетельствуют о том, что приливы являются характерным признаком формирующейся сосудистой дисфункции. В одном из самых крупных исследований, посвященных проблемам климактерия, SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) у женщин с приливами регистрировали эндотелиальную дисфункцию, более высокий уровень сосудистой жесткости, признаки кальцификации аорты и утолщение интима-медиа сонных артерий [6].

Silveira в своем исследовании получил обратную корреляцию между интенсивностью приливов и постреактивной гипертермией в группах женщин в постменопаузе сроком > 10 и < 10 лет. В группах исследования отмечалась взаимосвязь ВМС с эндотелиальной дисфункцией и более высоким систолическим/диастолическим артериальным давлением (АД). Патологически дисфункция эндотелия предрасполагает к атеросклерозу, высокому риску инфаркта миокарда и инсульта. Последние являются основной причиной смерти в постменопаузе [7].

В работе Мука у женщин, испытывающих приливы, также чаще регистрировались высокие значения систолического и диастолического АД, индекса массы тела (ИМТ), уровня общего холестерина и триглицеридов по сравнению с женщинами аналогичного возраста контрольной группы [8].

В исследовании Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study (WISE, n = 104) женщины, у которых ВМС начались ранее 42 лет, имели сравнительно высокие показатели сосудистой жесткости по сравнению с теми, у кого указанные симптомы отмечались в более поздний период или отсутствовали вообще (p = 0,038) [9].

*ВМС являются не просто субъективными причинами нарушения качества жизни и их трудоспособности – они детерминируют факторы риска целого ряда заболеваний пациенток в будущем.*

Широкая распространенность проблем климактерического периода женщин мотивировали медицинскую общественность к их детальному изучению. В *таблице 1* перечислены основные международные сообщества, занимающиеся проблемами менопаузы и участвующие в разработке клинических рекомендаций по ведению женщин в период климактерия.

Поскольку климактерические симптомы возникают в результате дефицита эстрогенов, применение гормональной терапии синтетическими аналогами женских половых гормонов является патогенетически обоснованным. Клиницисты должны помнить, что истинным протективным влиянием в отношении метаболических расстройств, остеопороза, сердечно-сосудистых осложнений, когнитивных нарушений обладают только препараты биоидентичных гормонов. Поэтому неаргументированный отказ от МГТ может также принести вред пациенту. Согласно клиническим рекомендациям, подходы к лечению климактериче-

- **Таблица 1.** 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

ских расстройств должны быть четко индивидуализированы с учетом выявленных рисков и ожидаемой пользы. Выбор оптимального состава и режима МГТ позволяет повысить эффективность и минимизировать возможные риски.

К сожалению, ряд клинических ситуаций выступают в качестве противопоказаний и ограничивают возможности использования МГТ. Наличие абсолютных и относительных противопоказаний к МГТ, а также широко распространенной в нашей стране гормонофобии у женщин подвигло к разработке альтернативных методов лечения менопаузальных расстройств (табл. 2) [10, 11].

Многие негормональные фармакологические средства эффективно купируют ВМС, но количество исследований по прямому сравнению с гормональными весьма ограничено. К препаратам альтернативной группы можно отнести:

1. Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС: венлафаксин, десвенлафаксин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин) и антиконвульсанты (габапентин).
2. Симптоматические средства (β-аланин).
3. Растительные препараты (фитоэстрогены).

### Основные положения IMS (International Menopause Society – 2017) относительно СИОЗС

- СИОЗС эффективно купируют ВМС у женщин в постменопаузе [А].
- Пациенткам, принимающим тамоксифен, не рекомендовано назначение пароксетина (влияние на метаболизм тамоксифена) [А].
- СИОЗС обладают более благоприятным профилем в отношении побочных эффектов в сравнении с габапентином [В].

Применение СИОЗС с целью лечения климактерического синдрома имеет ряд ограничений. Как правило, ВМС у пациенток сохраняются в течение нескольких лет. Пролонгированная терапия СИОЗС ассоциирована с рядом нежелательных явлений, в т. ч. с синдромом прекращения приема данной группы препаратов. Специфика фармакологического влияния СИОЗС предусматривает наличие у пациенток депрессивных состояний, которые не у всех диагностируются в период климактерия. Достаточно часто женщины отмечают у себя развитие тревожных состояний различной степени тяжести (вплоть до панических атак), которые требуют назначения иной группы психотропных

препаратов. СИОЗС не обладают протективным влиянием в отношении метаболических и сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому назначение СИОЗС оправданно у женщин в климактерическом периоде при наличии депрессии, а ВМС не могут считаться основным показанием к использованию антидепрессантов при отсутствии клинически значимых депрессивных расстройств [12].

Препараты на основе β-аланина в достаточной степени способны купировать ВМС, в т. ч. ночные приливы, однако при долгосрочном применении не отмечено влияния на поздние осложнения, связанные с дефицитом эстрогенов, и продолжительность жизни [13].

Основу растительных препаратов, использующихся в климактерический период, составляют фитоэстрогены. Выделяют 6 основных групп фитоэстрогенов.

1. Флавоны (лютеолин, апигенин): петрушка, сельдерей, чабрец, цитрусовые, боярышник – и их производные изофлавоны (генистеин, дайдзеин, эквол, биоханин А): бобовые культуры и красный клевер.
2. Лигнаны (энтеролактон, энтеродиол): бобовые культуры, овощи, фрукты, отруби, масличные семена.
3. Куместаны: клевер, люцерна и другие клубеньковые.
4. Тритерпеноидные и стероидные сапонины: солодка, первоцвет, диоскорея, растения семейства аралиевых, листья наперстянки.
5. Фитостеролы: трава тысячелистника, лопух.
6. Резорциловые кислотные лактоны.

Наиболее хорошо изучены фитоэстрогены, содержащиеся в красном клевере. Красный клевер – единственный в природе источник сразу четырех изофлавонов: биоханина А (Biochanin A), формонетина (Formononetin), дайдзеина (Daidzein), генистеина (Genistein) – с наибольшей концентрацией. Эффективность всех четырех субстанций выше в отношении рецепторов эстрогена-β (ER-β), чем рецепторов эстрогена-α (ER-α). Это может лежать в основе тканеспецифичности экстрактов красного клевера [14]. В зависимости от уровня эндогенных эстрогенов в организме изофлавоны обладают слабым агонистическим (эстрогенным) и антагонистическим (антиэстрогенным) действием. Проявляя минимальную эстрогенную активность и конкурируя с более мощными эндогенными эстрогенами за рецепторы, фитоэстрогены уменьшают общую эстрогенную нагрузку на организм, тем самым оказывая антиэстрогенное действие. И наоборот: при снижении выра-

- **Таблица 2.** Противопоказания для назначения МГТ
- **Table 2.** Contraindications for prescribing hormone replacement therapy

Абсолютные	Относительные
Кровотечение из половых путей неясного генеза	Миома матки
Рак молочной железы и эндометрия	Эндометриоз
Тяжелая дисфункция печени	Мигрень
Острая тромбоэмболия	Венозная тромбоэмболия в анамнезе
Аллергическая реакция к компонентам МГТ	Желчнокаменная болезнь
Кожная порфирия	Эпилепсия
Менингиома	Рак яичников в анамнезе

ботки эстрогенов после установления менопаузы изофлавоны в определенной степени компенсируют это снижение посредством своего эстрогенного действия. Эти особенности действия фитоэстрогенов позволили отнести их к разряду природных селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (Ohmichi M. et al., 2005).

Средства, содержащие экстракт красного клевера, в последнее время стали достаточно популярными. По данным ряда рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), экстракт красного клевера эффективно купирует климактерические симптомы, не увеличивая риск развития рака молочной железы и эндометрия, а также сердечно-сосудистых заболеваний (Unfer V. et al., 2004).

Генистеин, являющийся одним из основных изофлавонов красного клевера, обладает антиоксидантной активностью, ингибирует рост опухолевых клеток за счет своей антипролиферативной и антиангиогенной активности (Kaari C. et al., 2006).

Оценка эффективности экстракта красного клевера была проведена в метаанализе с участием 11 РКИ. Средняя частота приливов в группе женщин, принимающих экстракт красного клевера, была ниже, чем в контрольной группе (средние значения (СЗ) = -1,99;  $p = 0,067$ ). В основной группе наблюдалось более значительное снижение фолликулостимулирующего гормона (СЗ = -0,812; CI: от -1,93 до 0,312;  $p = 0,157$ ) и глобулина, связывающего половые стероиды (СЗ = -0,128; CI: от 0,425 до 0,170;  $p = 0,4$ ), по сравнению с группой плацебо. При приеме экстракта красного клевера у пациенток также превалировало увеличение лютеинизирующего гормона (СЗ = 0,144; CI: -0,097–0,384;  $p = 0,242$ ), эстрадиола (СЗ = 0,240; CI: -0,001–0,482;  $p = 0,051$ ), тестостерона (СЗ = 0,083; CI: -0,560–0,726;  $p = 0,901$ ) и толщины эндометрия (СЗ = 0,022; CI: -0,380–0,424;  $p = 0,915$ ). Однако интерпретация результатов данного метаанализа ограничена вследствие методологических недостатков, различного статуса менопаузы и большой клинической гетерогенности участниц [15].

Результаты, подтверждающие благоприятный профиль влияния экстракта красного клевера на показатели липидного спектра крови, были продемонстрированы в метаанализе 12 РКИ в 2017 г. Всего проанализировано 1 284 женщины пре- и постменопаузального периода, которые принимали средства, содержащие экстракт красного клевера, от 4 недель до 18 месяцев. Результаты представлены в виде средневзвешенных значений (СВЗ) с 95%-ным доверительным интервалом. На фоне использования фитоэстрогенов отмечалось значимое уменьшение уровня общего холестерина (СВЗ = -12,34 мг/дл; 95% ДИ: -18,21, -6,48), ЛПНП (СВЗ = -10,61 мг/дл; 95% ДИ: -15,51, -5,72) и триглицеридов (СВЗ = -10,18 мг/дл; 95% ДИ: -16,23, -4,13) параллельно с увеличением ЛПВП (СВЗ = 1,60 мг/дл; 95% ДИ: 0,17, 3,03) [16].

Отечественных работ, направленных на определение эффективности и безопасности применения изофлавонов, проведено не очень много. В 2013 г. были опубликованы результаты исследования, проводившегося на базе ФГБУ НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова. В исследование было включено

70 пациенток с менопаузальными симптомами умеренной степени тяжести, медиана возраста которых достигала 51,3 года со средней продолжительностью менопаузы 3 года. В течение года 35 пациенток принимали препарат Феминал от Jadran Galenski Laboratorij (Хорватия) по 40 мг ежедневно, 35 женщин были включены в группу плацебо. В большей степени препарат оказал влияние на нейровегетативные симптомы, в меньшей – на утомляемость, память, когнитивные функции и либидо, которые изначально относят к андрогензависимым состояниям. В работе было показано, что максимальный эффект экстракта красного клевера продолжается в течение 6 месяцев и сохраняется до 12 месяцев лишь у 24% женщин. В основной группе и плацебо за весь период наблюдения не было обнаружено статистически значимых различий концентраций гонадотропных гормонов и эстрадиола, маммографической плотности и ультразвуковых характеристик эндометрия. Интересно отметить, что к 12-му месяцу наблюдения у женщин основной группы достоверно снижался уровень триглицеридов [17].

По данным исследования Beck V., проведенного в 2005 г., изофлавоны на основе красного клевера демонстрируют более широкий спектр благоприятных влияний в отношении эстрогендефицитных состояний, чем препараты на основе цимицифуги (табл. 3).

Действие изофлавонов красного клевера, содержащегося в Феминале, в большей степени совпадает с влиянием эстрогена на женский организм, чем изофлавонов сои и цимицифуги (табл. 4). Это объясняется высоким сродством изофлавонов красного клевера к рецептору эстрогена альфа (ER- $\alpha$ ), рецептору эстрогена бета (ER- $\beta$ ). Более высокое сродство к ER- $\beta$  по сравнению с ER- $\alpha$  используется в качестве объяснения, почему экстракты красного клевера могут снижать риск рака молочной железы. В исследовании Beck V. биохимический анализ показал, что эти представители фитоэстрогенов обладают действием селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (SERM) и селективных модуляторов активности стероидных энзимов (SEEM), проявляют антиоксидантную активность и взаимодействуют с факторами транскрипции (NF- $\gamma$  B). Кроме того, в работе имеется указание на протективное влияние в отношении остеопороза и сердечно-сосудистой системы.

Чтобы приумножить клинический опыт использования фитоэстрогенов, в статье представлена серия соответствующих клинических случаев. Под наблюдением находилось 18 пациенток: 8 из них с менопаузальными симптомами легкой степени и 10 – с умеренной степенью тяжести. Симптомы климактерического синдрома оценивались с помощью шкалы Грина (1–11 баллов – слабые; 12–19 – средние; >20 – тяжелые проявления климактерического синдрома). Все наблюдаемые пациентки находились в периоде перименопаузального перехода, и средний возраст их приходился на 48,7 года. Пациентки были разделены на две группы: 1) 13 пациенток (легкая и умеренная степень климактерических симптомов) принимали препарат Феминал (Jadran Galenski Laboratorij) по 40 мг/сут (одна капсула) в течение 6 месяцев; 2) 5 пациенток с климактерическими симптомами умеренной степени тяжести

● **Таблица 3.** Сравнительная характеристика Феминала и средств на основе цимицифуги

● **Table 3.** Comparative characteristics of Trifolium pratense and Cimicifuga racemosa

Спектр влияний	Изофлавоны на основе красного клевера	Препараты на основе цимицифуги
Эстрогенная активность	+	-
Психосоматические симптомы	+	+
Улучшение показателей липидного профиля	+	-
Влияние на цитологию влагалища	+	-
Уменьшение жесткости сосудистой стенки	+	-

просто находились под наблюдением в течение 2 месяцев. Всем женщинам основной группы исследования рекомендовались альтернативные методы коррекции менопаузальных расстройств в виде приема изофлавонов в силу отягощенного наследственного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям, злоупотребления курением в течение длительного периода жизни или нежелания принимать гормональные препараты. Исходно и в конце периода наблюдения женщины проходили физикальное (оценка физического состояния, измерение ИМТ, гинекологический осмотр), лабораторное (измерение уровня ФСГ, Е2, ТТГ, витамина D в сыворотке крови, липидограмма, гемостазиограмма) и инструментальное (УЗИ органов малого таза, маммография) обследования. Через 2 месяца наблюдения во второй группе исследования у 3 пациенток без терапии отмечалось сохранение прежней тяжести климактерических симптомов, у двух – утяжеление симптомов по шкале Грина. Спектр всех исследований через 2 месяца наблюдения не продемонстрировал какой-либо динамики.

В первой группе наблюдения через 3 месяца проводилась повторная оценка менопаузальных симптомов по шкале Грина. Основная положительная динамика касалась таких ВМС, как приливы жара, потливость. У 8 пациенток было зафиксировано полное купирование, у 4 – облегчение симптомов (уменьшение баллов по шкале Грина) и у 1 – сохранение прежней тяжести менопаузальных симптомов. Через 6 месяцев проводилось анкетирование и обследование в динамике. В сравнении с исходными данными у 9 женщин отмечалось полное купирование менопаузальных симптомов (в основном исходно женщины имели легкую степень тяжести), у 4 констатировали ощутимое облегчение симптомов. Через 6 месяцев у 3 пациенток зарегистрировано улучшение показателей липидограммы (снижение триглицеридов и коэффициента атерогенности). По остальным результатам

исследования какой-либо динамики зафиксировано не было. Все пациентки были довольны эффектом препарата и мотивированы на дальнейший его прием.

Таким образом, в настоящем наблюдении была продемонстрирована ощутимая для наших пациенток эффективность, особенно в отношении ВМС. Исходно участницы не предъявляли жалобы на симптомы генитоуринарного синдрома, и им не проводилось остеоденситометрическое исследование, поэтому соответствующее влияние препарата Феминал на состояние костной ткани и урогенитального тракта отследить не удалось. Большая часть пациенток отмечали астеническое состояние, эмоциональную лабильность, снижение жизненного тонуса и нарушение сна. При приеме изофлавонов заметных для себя изменений со стороны эмоционального статуса и сна пациентки не констатировали. Однако облегчение состояния в отношении ВМС способствовало явному повышению трудоспособности и улучшало качество жизни женщин.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая тенденция современного мира «не поддаваться старению» основана не только на протекции соматических заболеваний, ассоциированных с возрастом, но и на уверенном балансировании в социуме. Для каждого из нас важно ощущать себя постоянно кому-то необходимым, полноценно реализовывать свой накопленный потенциал и быть способным к дальнейшему гармоничному развитию. Каждый год прожитой жизни вносит свой вклад в развитие нашей личности и определяет, с каким соматическим багажом мы будем путешествовать в самом зрелом возрасте. Женский организм, как наиболее чувствительный ко всякого рода влияниям, всегда требует поддержки и тонкого понимания его особенностей. Проблемы эlegantного возраста женщин общеизвестны и поражают своими масштабами. Как показывает опыт, женщины предпочитают замалчивать возникшие трудности в здоровье и не имеют истинного представления о величине возможных последствий. Задача врачей в любой клинической ситуации – определить терапевтический фарватер с максимальной пользой и минимальными рисками. В нашем арсенале имеются самые эффективные основные и альтернативные методы борьбы с возрастными изменениями и менопаузальными симптомами. Поэтому говорить о безвыходности климактерических проблем в жизни каждой представительницы прекрасного пола просто недопустимо. 

Поступила / Received 04.07.2019  
Отрецензирована / Review 12.08.2019  
Принята в печать / Accepted 14.08.2019

● **Таблица 4.** Сравнительный анализ эстрогенной активности изофлавонов различного происхождения

● **Table 4.** Comparative analysis of estrogenic effect of various isoflavones

Источник	Ботаническая номенклатура	Рекомендованная суточная доза (мг)	Equ. ER- $\alpha$ (ммоль/л)	Equ. ER- $\beta$ (ммоль/л)
Красный клевер	Trifolium pratense	40–80	99,6	192,7
Соевые бобы	Clicine max	40–50	1,7	1,7
Цимицифуга	Cimicifuga racemosa	Не установлена	Не активен	Не активен

## Список литературы

1. Сметник В.П. (ред.). *Эстрогены: от синтеза до клинического применения*. М.: Практическая медицина. 2012. 174 с.
2. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Юренева С.В., Ермакова Е.И., Чернуха Г.Е., Якушевская О.В. *Менопауза и климактерическое состояние у женщин. Клинические рекомендации*. 2016. 54 с. Режим доступа: [http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Menopauza\\_i\\_klimaktericheskoe\\_sostoyanie\\_u\\_zhenshiny.pdf](http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Menopauza_i_klimaktericheskoe_sostoyanie_u_zhenshiny.pdf).
3. Касян В.Н., Адамян Л.В. Патофизиология приливов жара. Фокус на нейрогормональную регуляцию (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2017;(1):115-121. doi: 10.17116/repro2017231115-121.
4. Mittelman-Smith M., Williams H., Krajewski-Hall S.J., McMullen N.T., Rance N.E. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature. *PNAS*. 2012;109(48):19846-19851. doi: 10.1073/pnas.1211517109.
5. Biglia N., Cagnacci A., Gambacciani M., Lello S. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric*. 2017;20(4):306-312. doi: 10.1080/13697137.2017.1315089.
6. 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. doi: 10.1016/j.ogc.2011.05.006.
7. Silveira J., Clapauch R., Souza M. Hot flashes: emerging cardiovascular risk factors in recent and late postmenopause and their association with higher blood pressure. *Menopause*. 2016;(23):846-55. doi: 10.1097/GME.0000000000000641.
8. Muka T., Oliver-Williams C. Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;(11):e0157417. doi: 10.1371/journal.pone.0157417.
9. 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.
10. Якушевская О.В. Менопауза – новый старт в женской судьбе. *Медицинский совет*. 2019;(7):126-132. doi: 10.21518/2079-701X-2019-7-126-132.
11. Юренева С.В., Ильина Л.М., Якушевская О.В. Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе. *Гинекология*. 2016;18(1):24-29.
12. Кузнецова И.В. Гормоны или негормональные средства в климактерии? *Медицинский алфавит*. 2016;2(17):6-12.
13. Юренева С.В., Моисеев С.В. Негормональные методы лечения вазомоторных симптомов менопаузы с позиции медицины, основанной на доказательствах. *Клиническая фармакология и терапия*. 2010;19(2):69.
14. Maki P.M. Verbal memory and menopause. *Maturitas*. 2015;(82):288-290. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.07.023.
15. Ghazanfarpour M., Sadeghi R. Effects of red clover on hot flash and circulating hormone concentrations in menopausal women: a systematic review and metaanalysis. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2015;5(6):498-511. doi: 10.22038/ajp.2015.4468.
16. Luis A., Domingues F. & Pereira L. Effects of red clover on perimenopausal and postmenopausal women's blood lipid profile: A meta-analysis. *Climacteric*. 2018;21(5):446-453. doi: 10.1080/13697137.2018.1501673.
17. Балан В.Е. Особенности длительного применения фитострогенов для лечения пациенток с климактерическим синдромом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(5):58-62.

## References

1. Smetnik V.P. (ed). Estrogens: from synthesis to clinical use. Moscow: *Prakticheskaya Meditsina = Practical medicine*. 2012. 174 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23181995>.
2. Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Yureneva S.V., Ermakova E.I., Chernukha G.E., Yakushevskaya O.V. *Menopause and climacteric condition in women. Clinical guidelines*. 2016. 54 p. (In Russ.) Available at: [http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Menopauza\\_i\\_klimaktericheskoe\\_sostoyanie\\_u\\_zhenshiny.pdf](http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Menopauza_i_klimaktericheskoe_sostoyanie_u_zhenshiny.pdf).
3. Kasyan V.N., Adamyant L.V. Pathophysiology of hot flashes with focus on neurohormonal regulation (a review). *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(1):115-121. (In Russ.) doi: 10.17116/repro2017231115-121.
4. Mittelman-Smith M., Williams H., Krajewski-Hall S.J., McMullen N.T., Rance N.E. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature. *PNAS*. 2012;109(48):19846-19851. doi: 10.1073/pnas.1211517109.
5. Biglia N., Cagnacci A., Gambacciani M., Lello S. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric*. 2017;20(4):306-312. doi: 10.1080/13697137.2017.1315089.
6. 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. doi: 10.1016/j.ogc.2011.05.006.
7. Silveira J., Clapauch R., Souza M. Hot flashes: emerging cardiovascular risk factors in recent and late postmenopause and their association with higher blood pressure. *Menopause*. 2016;(23):846-55. doi: 10.1097/GME.0000000000000641.
8. Muka T., Oliver-Williams C. Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;(11):e0157417. doi: 10.1371/journal.pone.0157417.
9. Thurston R., Johnson B.D., Pepine C., Shufelt C., Reis S., Kelsey S., Bittner V., Stanczyk F., Braunstein G., Berga S., Sopko G. Merz C.N.B. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(Suppl):Abstr 1512. doi: 10.1016/S0735-1097(15)61512-1. Available at: [http://www.onlinejacc.org/content/65/10\\_Supplement/A1512](http://www.onlinejacc.org/content/65/10_Supplement/A1512).
10. Yakushevskaya O.V. The menopause – a new chapter giving women a lust for life. *Meditsinsky Sovet = Medical Council*. 2019;7:126-132. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-7-126-132.
11. Yureneva S.V., Ilyina L.M., Yakushevskaya O.V. Menopausal hormone therapy in postmenopausal women: the quality of life today and in the long term. *Gynecology*. 2016;18(1):24-29. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25736837>.
12. Kuznetsova I.V. Hormonal or non-hormonal medications in menopause? *Meditsinskij alfavit = Medical Alphabet*. 2016;2(17):6-12. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28394553>.
13. Yureneva S., Moiseyev S. Evidence-based non-hormonal treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy*. 2010;19(2):69-74. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23181995>.
14. Maki P.M. Verbal memory and menopause. *Maturitas*. 2015;(82):288-290. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.07.023.
15. Ghazanfarpour M., Sadeghi R. Effects of red clover on hot flash and circulating hormone concentrations in menopausal women: a systematic review and metaanalysis. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2015;5(6):498-511. doi: 10.22038/ajp.2015.4468.
16. Luis A., Domingues F. & Pereira L. Effects of red clover on perimenopausal and postmenopausal women's blood lipid profile: A meta-analysis. *Climacteric*. 2018;21(5):446-453. doi: 10.1080/13697137.2018.1501673.
17. Balan V.E., Rafalian I.V., Levkovich E.A., Orlova S.A., Grigoreva D.V. Specific features of long-term use of phytoestrogens to treat patients with climacteric syndrome. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(5):58-62. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskiy-vestnik-akushera-ginekologa/2013/5/031726-61222013513>.

## Информация об авторе:

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: ykushox83@mail.ru

## Information about the author:

Oksana V. Yakushevskaya, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Gynaecological Endocrinology Department, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 4 Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia; e-mail: ykushox83@mail.ru

## Менопаузальная гормональная терапия: новый взгляд на старые проблемы

Ю.С. Драпкина, ORCID: 0000-0002-0545-1607, e-mail: julia.drapkina@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

### Резюме

Наиболее эффективный способ коррекции симптомов климактерия заключается в назначении менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Было показано, что своевременно начатая МГТ позволяет не только уменьшить частоту и интенсивность вазомоторных нарушений, но и существенно снизить риск остеопороза и ишемической болезни сердца (ИБС). Однако профиль безопасности МГТ был поставлен под сомнение после полученных результатов о повышении риска венозной тромбоэмболии, инсульта и рака молочной железы на фоне приема МГТ. Несмотря на то что полезные свойства МГТ значительно превышают возможные риски развития осложнений, современные международные руководства рекомендуют использовать минимальные дозы МГТ. Низкодозированные и ультранизкодозированные режимы МГТ позволяют сохранить эффективность в отношении симптомов менопаузы, но при этом снизить частоту возникновения нежелательных побочных реакций до минимума.

**Ключевые слова:** климактерий, менопаузальная гормональная терапия, дидрогестерон, эстрадиол

**Для цитирования:** Драпкина Ю.С. Менопаузальная гормональная терапия: новый взгляд на старые проблемы. *Медицинский совет.* 2019;(13):138-141. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-138-141.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Menopausal hormone therapy: new insights into the old problems

Yulia S. Drapkina, ORCID: 0000-0002-0545-1607, e-mail: julia.drapkina@gmail.com

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.

### Abstract

The most effective symptomatic treatment of menopause is menopausal hormone therapy (MHT). It has been shown that MHT administered in proper time can not only reduce the frequency and intensity of vasomotor disorders, but also significantly reduce the risk of osteoporosis and coronary heart disease (CHD). However, several research showed the increased risk of venous thromboembolism, stroke and breast cancer in patients receiving MHT, thereby MHT safety was questioned. Despite the fact that the beneficial properties of MHT significantly exceed the possible risks of side effects, modern international guidelines recommend to use minimal doses of MHT. Low-dose and ultra-low dose MHT regimens make it possible to maintain effectiveness, but at the same time reduce the incidence of undesirable side reactions to a minimum.

**Keywords:** menopause, menopausal hormone therapy, didrogesterone, estradiol

**For citing:** Drapkina Yu.S. Menopausal hormone therapy: new insights into the old problems. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(13):138-141. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-138-141.

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

### ВВЕДЕНИЕ

Репродуктивный потенциал женщины регулируется эстрогенами и прогестероном – гормонами, образующимися в яичниках. При старении женской репродуктивной системы происходит постепенное снижение гормонпродуцирующей функции яичников, что приводит к дефициту половых гормонов. В 2001 г. была впервые предложена клиничко-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы у женщины (Stages of Reproductive Aging Workshop – STRAW). Данная классификация была

пересмотрена в 2011 г. с учетом новых результатов крупных исследований (STRAW+10). Согласно классификации STRAW+10, выделяют 4 периода климактерия [1]:

- Период менопаузального перехода (характеризуется вариабельностью циклов, начинается в 40–45 лет и заканчивается менопаузой)
- Менопауза (полное отсутствие менструаций более 12 месяцев)
- Перименопауза (период менопаузального перехода и 12 месяцев после последней менструации)
- Постменопауза (период после менопаузы).

Возрастная перестройка организма характеризуется многочисленными симптомами разной степени выраженности, однако среди наиболее частых проявлений следует отметить [2]:

- Нерегулярный менструальный цикл
- Потливость и приливы
- Сердцебиение
- Сухость во влагалище
- Раздражительность, депрессия, дисфория
- Диспареуния
- Недержание мочи, цисталгии
- Бессонница.

Эстрогенный дефицит может не только снижать качество жизни пациентки, но и приводить к серьезным осложнениям. На фоне снижения эстрогенов повышается риск развития остеопороза, болезни Альцгеймера, ИБС [3]. Таким образом, менопауза диктует необходимость коррекции гипоэстрогении с помощью МГТ.

Основные показания к назначению МГТ включают коррекцию вазомоторных нарушений, урогенитальных расстройств и профилактику остеопороза. Известно много противоречивых данных в отношении безопасности МГТ. Результаты исследования Women's Health Initiative (WHI) показали, что назначение МГТ повышает риск рака молочной железы, инсульта и венозной тромбоэмболии [4].

Стоит отметить, что задача МГТ состоит не в восстановлении физиологической концентрации эстрадиола, характерной для молодых женщин, а в терапии симптомов климактерия. Именно поэтому при выборе оптимального режима МГТ стоит отдавать предпочтение низким дозам эстрогенов, которые будут иметь минимальный риск побочных эффектов. Кроме этого, сочетание низких доз эстрогенов с природным прогестероном или дидрогестероном позволяет защитить эндометрий от гиперпластических процессов или канцерогенеза при интактной матке [5]. В отличие от других аналогов прогестерона, дидрогестерон не обладает эстрогенной, андрогенной, анаболической или глюкокортикостероидной активностью [6].

Результаты многих исследований (Stevenson J.C. et al, 2001; Panay N., 2007) показали, что назначение 17β-эстрадиола и дидрогестерона заметно уменьшало выраженность приливов, потливости, недержания мочи, диспареунии, а также эффективно предотвращало развитие остеопороза. Для того чтобы снизить риски развития осложнений и получить максимальные преимущества от МГТ необходим персонализированный подход к выбору оптимального режима лечения [7]. На сегодняшний день широко распространены 4 комбинации МГТ в зависимости от дозы эстрогенового и прогестеронового компонента. Для фазы менопаузального перехода рекомендуется использовать 1 или 2 мг 17β-эстрадиола в зависимости от выраженности симптомов и специфических факторов риска в комбинации с 10 мг дидрогестерона в циклическом режиме. Для пациенток в постменопаузе предпочтительнее назначение ультранизкодозированной пероральной терапии, включающей 0,5 мг 17β-эстрадиола в сочетании с 2,5 мг дидрогестерона или 1 мг 17β-эстрадиола с 5 мг дидрогестерона в зависимости от клинической ситуации.

## ВЛИЯНИЕ МГТ НА ВАЗОМОТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Было проведено двойное слепое многоцентровое рандомизированное исследование, в которое вошли 313 женщин: 124 пациентки принимали 17β-эстрадиол в дозе 0,5 мг и дидрогестерон в дозе 2,5 мг (группа I); 62 женщины, получающие 17β-эстрадиол – 1 мг и дидрогестерон – 5 мг, были распределены в группу II и 127 пациенток – в контрольную группу III, получающую плацебо [8]. Продолжительность исследования составляла 13 недель. Спустя 13 недель группа III перешла на МГТ, включающую 0,5 мг эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона в течение 39 недель. Остальные пациенты принимали лечение без изменения дозы. Через 13 недель терапии было обнаружено значительное снижение выраженности приливов в группе I (ультранизкодозированная терапия) по сравнению с группой III (плацебо) (-6,4 vs -4,9,  $p < 0,001$ ). Эффективность ультранизкодозированной терапии была сопоставима с группой II (17β-эстрадиола – 1 мг + дидрогестерона – 5 мг). Все участницы исследования заполняли Шкалу симптомов менопаузы (ШСМ) для оценки качества жизни, обусловленного состоянием здоровья. В I и II группе также отмечалось значительное улучшение показателей качества жизни.

Результаты еще одного исследования показали, что частота приливов также влияет на когнитивную функцию. Чем чаще отмечались приливы, тем более выраженными были нарушения памяти и другие когнитивные расстройства [9]. Таким образом, снижение выраженности и частоты приливов с помощью МГТ позволяет в дополнение предупреждать когнитивные нарушения.

## ВЛИЯНИЕ МГТ НА РИСК РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Биосинтез кальцитонина, синтезируемый парафолликулярными клетками щитовидной железы, зависит от уровня эстрогенов. Кальцитонин тормозит резорбцию костной ткани и высвобождение из нее кальция и фосфата. В состоянии гипоэстрогении дефицит данного гормона приводит к быстро прогрессирующему остеопорозу. Именно поэтому эстрогенный компонент в составе МГТ предотвращает потерю костной массы, связанную с менопаузой [10]. Своевременно назначенная МГТ может снизить риск переломов практически на 30%. Международное общество по менопаузе (International Menopause Society) рекомендует применение МГТ в качестве препарата первой линии для профилактики остеопороза у пациенток в постменопаузе моложе 60 лет.

Результаты многоцентрового двойного слепого проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (Lees B. Et al, 2001) показывают значительные преимущества назначения 1 или 2 мг 17β-эстрадиола в сочетании с дидрогестероном, по сравнению с плацебо, в профилактике переломов поясничного отдела позвоночника, шейки бедренной кости и снижения плотности костной ткани по данным денситометрии. Обе дозы эстрадиола эффективно сохраняют минеральную плотность костной ткани, при этом процент положительного ответа на лечение более низкой дозировкой у женщин старше 59 лет остается

таким же, как и при применении более высокой дозировки у женщин моложе 59 лет. Таким образом, ультранизкодозированная МГТ может быть рекомендована пациенткам более старшего возраста для минимизации побочных эффектов и оптимизации специфических преимуществ.

Существуют противоречивые данные, что дидрогестерон может снижать положительное действие эстрадиола на костную ткань. В исследовании приняло участие 26 женщин в постменопаузе, получавшие ежедневно 2 мг эстрадиола или 2 мг эстрадиола в комбинации с дидрогестероном. Было обнаружено, что в группе, принимавшей только эстрадиол, отношение остеокальцин/дезоксипиридинолин и отношение С-терминальный пропептид проколлагена I/дезоксипиридинолин было значительно выше. Ученые предположили, что дидрогестерон снижает положительный эффект эстрогенного компонента на минеральную плотность костей. Однако более свежие результаты недавних исследований не смогли подтвердить отрицательное влияние дидрогестерона на ремоделирование костной ткани [11].

## ВЛИЯНИЕ МГТ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания к 60 годам встречаются у 80% женщин. Такое широкое распространение данной группы заболеваний у женщин в постменопаузе обусловлено исчезновением защитного влияния эстрогенов на функцию эндотелия, кардиомиоциты, гладкомышечные клетки сосудов. Исследование WHI (The Women's Health Initiative Steering Committee, 2004) показало повышение риска возникновения тромбоэмболии и инсульта на фоне МГТ, тем самым поставив под сомнение безопасность терапии эстрогенами и дидрогестероном в отношении сердечно-сосудистой системы. Однако при повторном анализе результатов WHI было обнаружено, что спустя 13 лет приема МГТ женщинами от 50 до 59 лет происходит снижение риска инфаркта миокарда и общей смертности от сердечно-сосудистых причин. Кроме этого, на фоне приема МГТ пациенткам с прегипертензией и гипертензией реже требовалась антигипертензивная терапия (Kaaya C et al., 2007).

При раннем назначении МГТ (в первые 6–8 лет после наступления менопаузы) снижалась смертность и частота госпитализации по поводу инфаркта миокарда и сердечной недостаточности, и подобный эффект сохранялся в течение 6 лет после отмены МГТ. Таким образом, для адекватной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний необходимо придерживаться правила «терапевтического окна». Применение МГТ для снижения смертности и предупреждения инфаркта миокарда наиболее эффективно у пациенток до 60 лет, с продолжительностью менопаузы не более 10 лет [12].

## ВЛИЯНИЕ МГТ НА РИСК ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ

Известно, что пероральный режим МГТ увеличивает риск венозной тромбоэмболии. Однако исследование, в котором приняло участие 1006 женщин в возрасте от 45–58 лет с недавно наступившей менопаузой, показало любопытные

результаты. В контрольной группе 504 женщины получали плацебо, а в исследуемой группе 502 пациентки принимали МГТ в течение 11 лет. Период наблюдения за участницами исследования составил 16 лет. Было обнаружено, что у пациенток, начавших принимать МГТ сразу после начала менопаузы и продолжающих получать это лечение в течение 10 лет, уменьшалась смертность от сердечно-сосудистых заболеваний или инфаркта миокарда, а риск развития венозной тромбоэмболии или инсульта не увеличивался [12]. Эти данные позволяют по-новому взглянуть на риск венозной тромбоэмболии у пациенток, получающих МГТ.

Стоит отметить, что состояние гипозестрогении в менопаузе также ассоциировано со снижением чувствительности к инсулину и отмечается понижением толерантности к глюкозе. Было показано, что своевременное назначение перорального эстрадиола в составе МГТ снижает частоту развития сахарного диабета 2-го типа на 35% у женщин в постменопаузе, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (Kanaya A.M. et al., 2003).

## ВЛИЯНИЕ МГТ НА МОЛОЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Результаты исследования WHI показало увеличение риска рака молочной железы при использовании комбинированной МГТ (Chlebowski R.T. et al., 2003). При более детальном рассмотрении было обнаружено, что у женщин, которые 5 лет получали только эстрогены, наблюдалось существенное снижение риска развития рака молочной железы [13]. Полученные результаты позволили предположить, что на риск развития злокачественных новообразований молочной железы влияет прогестероновый компонент в составе МГТ.

Существуют убедительные данные, что различные прогестагены, входящие в состав МГТ, по-разному влияют не только на риск развития рака молочной железы, но и на такие побочные эффекты, как болезненность молочных желез. Было показано, что в отношении масталгии наиболее благоприятным профилем обладает сочетание эстрадиола с дидрогестероном [14].

Профиль риска таких прогестагенов, как прогестерон и дидрогестерон, может отличаться от профиля риска «синтетических» прогестинов. В крупном когортном французском исследовании было показано, что риск инвазивного рака молочной железы повышается при длительном применении комбинаций синтетического прогестагена [15]. Однако для дидрогестерона, входящего в состав МГТ, такого побочного эффекта обнаружено не было ( $p = 0,16$ ), несмотря на то, что эффекты дидрогестерона и прогестерона очень похожи. Другие экспертные оценки по Базе данных семейных врачей Великобритании (UK General Practitioners Research Data Base – GPRD) также не обнаружили повышения риска рака молочной железы при приеме МГТ, включающей эстрадиол и дидрогестерон [16]. Результаты еще одного исследования *in vitro* (Franke H.R., Vermes I., 2003) подтверждают, что такие прогестагены, как медроксипрогестерона ацетат, норэтистерона ацетат и диеногест в комбинации с эстрадиолом или вне комбинации оказывают стимулирующее влияние на пролиферацию клеток и

повышают риск рака молочной железы, в то время как дидрогестерон, тиболон или прогестерон не обладают таким действием. Учитывая полученные данные, можно предположить, что ультра- и низкодозированная пероральная МГТ, включающая эстрадиол в комбинации с дидрогестероном, обладает наилучшим профилем безопасности в отношении развития рака молочных желез и масталгии.

## ВЛИЯНИЕ МГТ НА ЭНДОМЕТРИЙ

Ультра- и низкодозированная МГТ в непрерывном режиме связана с лучшим профилем кровотечений по сравнению со стандартными дозами эстрадиола и дидрогестерона [8].

Было показано, что профиль кровотечений был лучше в группе пациенток, получающих ультранизкодозированную МГТ (17β-эстрадиол 0,5 мг + дидрогестерон 2,5 мг) с меньшим числом дней с кровотечениями/мажущими выделениями, чем в группе пациенток, принимающих эстрадиол в дозе 1 мг + дидрогестерон 5 мг. При этом общий процент отсутствия менструаций при приеме ультранизкодозированной МГТ составлял 81% и увеличивался до 91% спустя 1 год приема [8].

Результаты еще одного исследования подтверждают, что ультранизкодозированная МГТ обладает надежным профилем безопасности в отношении риска развития гиперплазии и рака эндометрия [17]. Безопасность данного вида лечения подтверждена Руководством Комитета по контролю за оборотом медицинской продукции, предназначенной для людей (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, профиль безопасности МГТ зависит от состава препарата и дозы, входящих в него компонентов. Ультранизкодозированная и низкодозированная МГТ, включающая комбинацию 17β-эстрадиола и дидрогестерона, эффективно снижает вазомоторные симптомы и положительно влияет на качество жизни. Кроме этого, МГТ позволяет предупредить развитие тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, когнитивных расстройств, а также приводит к снижению риска остеопороза и переломов. Профиль безопасности комбинации 17β-эстрадиола и дидрогестерона соответствует современным требованиям.

Следует подчеркнуть, что для получения максимального профилактического и терапевтического эффекта МГТ должна быть назначена в «окно терапевтического воздействия», которое включает фазу менопаузального перехода и/или первые 3–5 лет постменопаузы. Более позднее назначение МГТ неэффективно и сопряжено с более высоким риском развития осложнений. Рекомендуется применять МГТ в течение 5–7 лет под динамическим контролем врача. Появление в арсенале у врачей ультранизкодозированной и низкодозированной пероральной МГТ может существенно увеличить приверженность пациенток к данному режиму лечения и повысить продолжительность жизни.



Поступила / Received 26.06.2019  
Отрецензирована / Review 15.07.2019  
Принята в печать / Accepted 05.09.2019

## Список литературы / References

- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*. 2012;15(2):105–114.
- Hoffman B. Williams Gynecology. New York: McGraw-Hill Medical. 2012:555–56.
- ESHRE Capri Workshop Group. Perimenopausal risk factors and future health. *Human Reproduction Update*. 2011;17(5):706–17.
- Boardman H.M., Hartley L., Eisinga A., Main C., Roqué i Figuls M., Bonfill Cosp X., Gabriel Sanchez R., Knight B. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Mar 10(3).
- North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2010;17(2):242–255.
- Regidor P.A. Progesterone in Peri- and Postmenopause: A Review. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014;74(11):995–1002.
- Сметник А.А. Менопаузальная гормонотерапия с дидрогестероном: аспекты эффективности и безопасности ультранизких доз. *Медицинский совет*. 2017;(2):92–99.
- Smetnik A.A. Menopausal hormone therapy with dydrogesterone: aspects of efficacy and safety of ultra-low doses. *Medicinskij sovet = Medical Council*. 2017;(2):92–99. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-2-92-99.
- Stevenson J.C., Durand G., Kahler E. et al. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17beta-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas*, 2010;(67):227–32.
- Maki P.M., Drogos L.L., Rubin L.H., Banuvar S., Shulman L.P., Geller S.E. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause*. 2008 Sep-Oct;15(5):848–56.
- Gambacciani M., Cappagli B., Ciaponi M., Pepe A., Vacca F., Genazzani A.R. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas*. 2008;(59):2–6.
- Stevenson J.C., Panay N., Pexman-Fieth C. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: Review of efficacy and safety. *Maturitas*. 2013;(76):10–21.
- Schierbeck L.L., Rejmark L., Tofteng C.L. et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *British Medical Journal*. 2012;(345):e6409.
- Anderson G.L., Chlebowski R.T., Aragaki A.K., et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2012;(13):476–86.
- Khalid Rida Murshid. A Review of Mastalgia in Patients with Fibrocystic Breast Changes and the Non-Surgical Treatment Options. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2011;6(Issue 1):1–18.
- Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;(107):103–111.
- Schneider C., Jick S.S., Meier C.R. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric*. 2009;1–11 (Epub ahead of print).
- Bergeron C., Nogales F.F., Rechberger T. et al. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17beta-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone: protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas*. 2010;66(2):201–205.

### Информация об авторе:

**Драпкина Юлия Сергеевна**, врач акушер-гинеколог, аспирант, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(916) 950-07-45; e-mail: julia.drapkina@gmail.com

### Information about the author:

**Drapkina Yulia Sergeevna**, Obstetrician-Gynecologist, 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(916) 950-07-45; e-mail: julia.drapkina@gmail.com

# Преимущество комплексной коррекции микробиоценоза влагалища в раннем репродуктивном возрасте

**Е.В. Уварова**✉, ORCID: 0000-0002-3105-5640, e-mail: elena-uvarova@yandex.ru

**З.К. Батырова**, ORCID: 0000-0003-4997-6090, e-mail: linadoctor@mail.ru

Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

## Резюме

**Цель исследования:** оценка эффективности комплексного использования линейки средств для интимной гигиены Вагилак у девушек с бактериальным вагинозом (БВ).

**Дизайн исследования:** проспективное рандомизированное интервенционное открытое исследование.

**Материалы и методы:** обследовано 45 менструирующих девушек с диагнозом «БВ» в возрасте 11–17 лет, разделенных на 3 равные группы. В 1-й группе подростки получили оральный пробиотик с *Lactobacillus rhamnosus* GR-1® и *Lactobacillus reuteri* RC-14® в течение 15 дней, во 2-й группе – в течение 30 дней. Девушки 3-й группы, наряду с пробиотиком, использовали для интимной гигиены в течение 30 дней жидкое мыло и увлажняющий гель с молочной кислотой Вагилак.

Диагноз и контроль результатов оценивали с учетом жалоб, вульвовагиноскопии, pH-метрии, микроскопии и молекулярно-генетического исследования микробиоценоза влагалища.

**Результаты:** спустя 1 месяц после окончания приема орального пробиотика доля *Lactobacillus spp.* в ОБМ влагалищных образцов у девушек, получивших пробиотик в течение 15 дней, составила 21,3%, 30 дней – 53,4%. Параллельное использование для интимной гигиены жидкого мыла и геля Вагилак проявилось стойкой нормализацией представительства лактобактерий во влагалище.

**Заключение:** при бактериальном вагинозе у девушек наиболее приемлемым способом восстановления нормоценоза влагалища было использование орального пробиотика с *Lactobacillus rhamnosus* GR-1® и *Lactobacillus reuteri* RC-14® в течение 30 дней с добавлением для интимной гигиены жидкого мыла и увлажняющего геля Вагилак.

**Ключевые слова:** девочки-подростки, ранний репродуктивный возраст, бактериальный вагиноз, интимная гигиена женской сферы, пробиотики, молочная кислота, pH-метрия, ПРЦ в реальном времени, лактобактерии

**Для цитирования:** Уварова Е.В., Батырова З.К. Преимущество комплексной коррекции микробиоценоза влагалища в раннем репродуктивном возрасте. *Медицинский совет.* 2019;(13):142-147. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-142-147.

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

# Advantage of complex correction of vaginal microbiocenosis at an early reproductive age

**Elena V. Uvarova**✉, ORCID: 0000-0002-3105-5640, e-mail: elena-uvarova@yandex.ru

**Zalina K. Batyrova**, ORCID: 0000-0003-4997-6090, e-mail: linadoctor@mail.ru

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

## Abstract

**Aim of the study:** evaluation of the effectiveness of the integrated use of the Vagilac line of intimate hygiene products in young women with bacterial vaginosis (BV).

**Design of the study:** prospective randomized intervention open study.

**Materials and methods:** 45 menstruating young women diagnosed with «BW» at the age of 11-17 years, divided into 3 equal groups, were examined. In the 1st group adolescents received oral probiotic with *Lactobacillus rhamnosus* GR-1® and *Lactobacillus reuteri* RC-14® within 15 days, in the 2nd group - within 30 days. Group 3 girls, along with probiotic, used liquid soap and Vagilac moisturising gel with lactic acid for intimate hygiene for 30 days.

Diagnosis and control of the results were assessed taking into account complaints, vulvovaginoscopy, pH-metry, microscopy and molecular-genetic examination of vaginal microbiocenosis.

**Results:** 1 month after the end of oral probiotic use, the share of *Lactobacillus spp.* in vaginal TBM in girls who received the probiotic within 15 days was 21.3%, 30 days - 53.4%. The parallel use of liquid soap and Vagilac gel for intimate hygiene was manifested by the steady normalization of lactobacillus representation in the vagina.

**Conclusion:** In the case of bacterial vaginosis in young girls, the most appropriate way to restore vaginal normocenosis was to use an oral probiotic with *Lactobacillus rhamnosus* GR-1® and *Lactobacillus reuteri* RC-14® for 30 days with the addition of liquid soap and Vagilac moisturising gel for intimate hygiene.

**Keywords:** adolescent girls, early reproductive years, bacterial vaginosis, intimate female hygiene, probiotics, lactic acid, pH measurement, real-time PCR, lactobacillus

**For citation:** Uvarova E.V., Batyrova Z.K. Advantage of complex correction of vaginal microbiocenosis in early reproductive age. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(13):142-147. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-142-147.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Причины формирования и способы устранения бактериального вагиноза (БВ) до сих пор требуют активного поиска и новых решений. Подобное отношение к проблеме обусловлено как частотой рецидива БВ, так и тем, что многие исследователи рассматривают его с позиции нарушенного количественного и качественного состава биоценоза без воспалительных реакций стенок влагалища у женщины в любом возрасте. Вместе с тем подчеркивается обязательное снижение или исчезновение молочнокислых бактерий либо замена одних видов *Lactobacillus* другими, а также смещение рН в щелочную сторону, нарушающее баланс вагинальной экосистемы [1, 2]. Изменения в качественном и количественном составе лактобактерий влекут за собой компенсаторное увеличение числа облигатных анаэробных бактерий (*Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium vaginae*), препятствующих адгезии к эпителиоцитам влагалища патогенных микроорганизмов [3]. Избыточная их жизнедеятельность проявляется специфическими неприятными ощущениями, существенно ухудшающими качество жизни женщин. Обращение за врачебной помощью у преобладающего большинства женщин заканчивается назначением антибактериальных препаратов [4, 5]. Однако использование антимикробных препаратов не гарантирует достижения лечебного эффекта, а многократные курсы терапии способствуют приспособительной устойчивости патогенов, многократно снижая результативность лечения.

Указанные обстоятельства вынуждают врачей искать лекарственные средства, позволяющие не только восстановить поврежденный микробиотоп, но и поддержать жизнедеятельность микроорганизмов путем обеспечения условий для их благополучного обитания. Для влагалищного биотопа наиболее благоприятной является умеренно кислая среда, поддерживаемая молочной кислотой, выделяемой лактобактериями. При недостатке лактобактерий, когда молочной кислоты мало, естественным лечебным решением является введение не только лактобактерий, но и молочной кислоты в вагинальную среду. В настоящее время фармакопейный рынок представлен широким спектром средств для интравагинального введения, содержащих кислые компоненты. Однако у менструирующих подростков целесообразность применения подобных средств почти не изучалась. Важно отметить, что современные специалисты пришли к заключению о целесообразности отнесения девушек с менархе к группе женщин раннего репродуктивного возраста, и поэтому к ним могут быть применены все средства лечения взрослых женщин [6, 7].

Проведенные молекулярно-генетические исследования мазков-соскобов в когорте 115 менструирующих девочек из 1-й группы общего и репродуктивного здоровья с высокой долей достоверности доказали, что существенные различия пристеночной микробиоты влагалища у девушек с менархе и у женщин активного репродуктив-

ного возраста отсутствуют. Аэробные микроорганизмы обнаружены в 98,3%, облигатные анаэробы – в 96,5% и факультативные анаэробы – в 76,0% исследованных образцов. *Lactobacillus spp.* преобладали (65,43 ± 3,83%) над облигатными (30,68 ± 3,78%) и тем более факультативными (3,03 ± 1,24%) анаэробами ( $p < 0,001$ ) в общей бактериальной массе (ОБМ). Однако нам удалось выявить некоторые особенности состава анаэробной микрофлоры в микробиоте у менструирующих подростков. В их числе преобладание в ОБМ образцов *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyrromonas spp.* (11,56 ± 2,03%), *Eubacterium spp.* (5,18 ± 1,13%) и *Atopobium vaginae* (4,33 ± 1,35%), *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.* (3,56 ± 0,96%) при минимальном относительном количестве *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* (1,22 ± 0,44%), *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.* (0,99 ± 0,70%), *Peptostreptococcus spp.* (0,63 ± 0,21%).

Медиана количественного содержания *Lactobacillus spp.* у здоровых менструирующих подростков составила  $\lg 7,25 \pm 0,12$  (3,0; 9,0) при ОБМ в количестве  $\lg 7,61 \pm 0,08$  (5,2; 9,2) ГЭ/обр. Виды *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyrromonas spp.* количественно оказались представленными  $\lg 5,46 \pm 0,15$  (3,0; 8,6), *Eubacterium spp.* –  $\lg 5,22 \pm 0,12$  (3,1; 8,2), *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.* –  $\lg 4,81 \pm 0,17$  (3,0; 7,9), *Peptostreptococcus spp.* –  $\lg 4,52 \pm 0,12$  (3,0; 7,6), *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.* –  $\lg 4,38 \pm 0,13$  (3,0; 6,3), *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* –  $\lg 4,28 \pm 0,09$  (3,0; 8,6), *Atopobium vaginae* –  $\lg 3,54 \pm 0,26$  (0,1; 8,0) ГЭ/обр. [8–10].

Полученные нормативы были учтены при постановке диагноза и оценке результатов применения выбранной нами схемы коррекции микробиоценоза влагалища.

**Цель исследования:** оценка эффективности комплексного использования перорального пробиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus GR-1®* и *Lactobacillus reuteri RC-14®*, жидкого мыла и геля с молочной кислотой из линейки средств для интимной гигиены женской сферы Вагилак у девочек-подростков с установленным бактериальным вагинозом.

**Дизайн исследования:** многоцентровое проспективное рандомизированное интервенционное открытое исследование в 3 параллельных группах пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 45 менструирующих девочек в возрасте 11–17 лет включительно (в среднем  $14,0 \pm 4,0$  года), находившихся под наблюдением гинекологами отделения детского и юношеского возраста в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Г.Т. Сухих; далее – Центр), с установленным бактериальным вагинозом. Большинство девушек обратились на прием спустя 3–4 дня после окончания менструации.

Перед обследованием у девочек выясняли жалобы, анамнез жизни и заболевания, в том числе тип и кратность использования косметических средств для интимной гигиены.

Алгоритм обследования включал общий осмотр, вульвовагиноскопию, pH-метрию секрета и взятие двух мазков отделяемого влагалища с помощью одноразового универсального зонда («ЗГУ-ЦМ», Россия). Один мазок содержимого влагалища распределяли тонким слоем по поверхности обезжиренного стекла для микроскопии после окраски по Граму. При микроскопии оценивали количество и тип вагинального эпителия (поверхностные, промежуточные или парабазальные клетки), обильность слизи, количество лейкоцитов, общую микробную обсемененность, морфологические типы микроорганизмов и их количественное соотношение, в том числе наличие дрожжевых грибов. Материал со 2-го зонда помещали в пробирку с буферным раствором для исследования результатов ПЦР в режиме реального времени с помощью тест-системы «Фемофлор». Оценивалось количество и доля в общей бактериальной массе образца ГЭ ДНК следующих групп микроорганизмов: *Lactobacillus spp.*, *Enterobacterium*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus*, *Staphylococcus spp.*, *Prevotella bivia/Porphyromonas*, *Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium*, *Sneathia spp./Leptotrihia spp./Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp./Neilonella spp./Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium vaginae*, *Candida spp.*, *Mycoplasma hominis/Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum/Ureaplasma parvum*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *HSV*, *CMV*, *HPV*. Важно, что все образцы были валидными по количеству полученного материала (качество взятия мазка – КВМ более lg 4 ГЭ/обр.).

Определение кислотно-щелочного состояния (pH-метрия) влагалищного транссудата проводили путем прижатия в течение 2 минут к стенке влагалища за гименом вагинальных пластиковых тестеров с лакмусовой полоской. Цвет лакмусовой полоски сравнивали со стандартной цветовой шкалой кислотно-щелочного состояния. У менструирующих подростков нормальные значения pH располагаются в интервале от 4,92 до 5,0. Повышение pH выше этих значений, указывающее на защелачивание среды, явилось косвенным признаком БВ.

Всем 45 пациентам после разъяснения механизма действия предлагаемого способа коррекции микробиоценоза влагалища и получения добровольного информированного согласия был применен оригинальный оральный пробиотик, содержащий в каждой капсуле суммарно не менее  $10^9$  КОЕ/мл штаммов лиофилизированных лактобактерий *Lactobacillus rhamnosus GR-1*<sup>®</sup> и *Lactobacillus reuteri RC-14*<sup>®</sup>. Препарат рекомендовали запивать водой во время завтрака и ужина (2 капс/сут).

Выбор пробиотика был обусловлен его уникальным составом. Большинство современных пробиотиков получены от животных или растений, поэтому не имеют «пароля» для биопленки и пребывают в нем как планктонная микрофлора. Некоторые пробиотики угнетают активность собственных лактобацилл [11].

Штамм *Lactobacillus reuteri RC-14*<sup>®</sup> выделен из влагалища здоровых женщин, обладает высокими адгезивными

свойствами в отношении вагинальных эпителиоцитов, продуцирует перекись водорода, уксусную, молочную и лимонную кислоты, а также путресцин, проявляя свои антимикробные и антиоксидантные свойства. Штамм способен выживать в сильноокислой среде (pH = 1,5–3,0), термостабилен, способствует профилактике развития аллергических реакций, неоплазий. Он относится к самым вездесущим членам естественных бактерий кишечной трубки, способным секретировать сильнодействующую антимикробную субстанцию широкого спектра, названную «реутерин». Реутерин может угнетать рост различных бактерий, включая *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Clostridium* и *Staphylococcus*, дрожжи, грибы, простейшие и вирусы.

Лиофилизат *Lactobacillus rhamnosus GR-1*<sup>®</sup> является одной из наиболее изученных пробиотических бактерий, выделенных из дистальных отделов уретры здоровых женщин. Он также обладает высокими адгезивными свойствами, но не только в отношении вагинальных, но и уретральных эпителиоцитов, ингибирует адгезию патогенных микроорганизмов. Способен продуцировать бактерициноподобные вещества, восстанавливает естественную кислую среду во влагалище (pH 3,8–4,5), полезен в профилактике атопического дерматита и экземы<sup>1</sup>. В исследовании, опубликованном в Proceedings of the National Academy of Sciences в 2011 г., сообщалось, что эта бактерия может иметь влияние на нейромедиаторные рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и гормоны стресса. В подтверждение авторы публикации приводят данные о более спокойном поведении мышей, которым добавляли в пищу лиофилизат *Lactobacillus rhamnosus GR-1*<sup>®</sup>, по сравнению с контрольной группой [12].

В соответствии с выбранной схемой применения линейки средств Вагилак пациенты были разделены на 3 группы по 15 человек в каждой. В 1-ю группу были включены девочки-подростки, получившие только оральный пробиотик в соответствии с рекомендациями по применению в течение 15 дней. Девочкам 2-й группы пробиотик рекомендовали принимать в течение 30 дней. В аннотации к использованию биологически активной добавки (БАД) с пробиотическими бактериями указано, что пролонгированный до 4 недель прием способствует поддержанию вагинальной микрофлоры. Пациенты 3-й группы, помимо приема пробиотика в течение 30 дней, использовали 1 р/сут для интимной гигиены женской сферы жидкое мыло с последующим нанесением тонким слоем на промежность и вульву увлажняющего геля из линейки косметических средств Вагилак. Интимное мыло содержит молочную кислоту, экстракт календулы и ромашки, что позволяет поддерживать естественный уровень pH урогенитального тракта и баланс микрофлоры. Увлажняющий гель на основе молочной кислоты, кроме того, способствует быстрому устранению сухости, зуда и жжения.

<sup>1</sup> Lactobacillus in the Vagina: Why, How, Which Ones and What Do They Do? Reid G. In: Lactobacillus Molecular Biology: From Genomics to Probiotics, book, edited by Ljungh A., Wadström T. Caister Academic Press, Norfolk. 2009. 183-193. ISBN: 978-1-904455-41-7.

Повторный осмотр и обследование девушек осуществляли спустя 1 и 3 месяцев после завершения предложенных схем использования средств для интимной гигиены женской сферы.

Статистическая обработка была проведена на персональном компьютере при помощи программного пакета «SPSS Statistics 17.0 for Windows», «Biostat v5». Значения считались достоверными при  $p < 0,05$ , недостоверными – при  $p > 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованные девушки имели регулярный менструальный цикл в течение как минимум одного года с менархе и обратились в поликлиническое отделение Центра с жалобами на обильные жидкие выделения из половых путей серого цвета с неприятным запахом (32; 71,1%), на периодически возникающее жжение, зуд или боль в зоне наружных половых органов (14; 31,1%), дискомфорт при ношении белья и ежедневных прокладок (6; 13,3%) и даже ощущение инородного тела во влагалище (4; 8,8%). Девушки не имели опыта половых контактов и возникновение жалоб чаще всего ни с чем не связали. Лишь 12 (26,7%) пациентов связали появление неприятных ощущений с приемом антибиотиков (5), перенесенным острым респираторным заболеванием (4) и походом в бассейн (3). Опрос девушек с уточнением особенностей интимной гигиены показал, что ежедневный уход с использованием какого-либо моющего средства как вне, так и во время менструальных кровотечений осуществляли все опрошенные, но 37 из 45 (82,2%) девушек использовали твердое мыло, а остальные 8 (17,8%) – косметический гель для душа. Как известно, любое твердое мыло всегда имеет щелочную реакцию, так как содержит остатки каустической соды (щелочь), используемой для его изготовления. А вот популярные гели для душа содержат лауретсульфат натрия или другое синтетическое поверхностно активное вещество (ПАВ). Это менее щелочные, но не менее агрессивные средства косметики. В норме кожа имеет слабокислую реакцию ( $pH = 4,5-5,5$ ). Кислотная мантия рогового слоя кожи защищает против нежелательного воздействия микроорганизмов. Мыло или косметический гель с ПАВ легко растворяет липидный слой, ощелачивает кожу, разрушает водно-липидный слой, что провоцирует повышенную ее уязвимость для автохтонных и патогенных бактерий [13].

При осмотре наружных половых органов у 25 девушек кожа промежности и вульва имели обычную окраску, но у 20 пациенток выявлена отечность и гиперемия вульварного кольца. У большинства девушек серого цвета выделения из влагалища имели жидкую липкую консистенцию с неприятным запахом.

При проведении микроскопии мазков у всех 45 (100%) девушек лейкоциты были единичными в редких полях зрения, обнаруживались «ключевые» клетки, умеренное количество (15–20 в поле зрения) эпителиальных клеток и слизи. Микрофлора в массивном или большом количестве была представлена доминированием морфо-

типа гарднерелл или грам(+)-кокков без уточнения их видовой принадлежности в сочетании у 36 (80,0%) с полным отсутствием и у 9 (20,0%) с малым количеством морфотипов лактобацилл.

Результаты исследования мазков методом ПЦР в режиме реального времени свидетельствовали о достаточно весомой ОБМ –  $lg 7,1 (6,1; 8,5)$  ГЭ/обр. Однако основную ее долю составили анаэробные группы микроорганизмов, тогда как биотоп *Lactobacillus spp.* занимал лишь 11,3% (0,1; 32%). Медиана количества ГЭ ДНК морфотипов *Lactobacillus spp.* в образцах соответствовала  $lg 2,8 (0,2; 4,1)$ . Интересно отметить отсутствие в образцах ГЭ ДНК *Candida spp.*, *Mycoplasma spp.* и *Ureaplasma spp.* Биотоп *Gardnerella vaginalis* был преобладающим не только по представительству, но и по количеству –  $lg 6,49 \pm 0,10$ , достигая в некоторых образцах  $lg 9,8$ . Количество ГЭ ДНК *Atopobium vaginae*, несмотря на первичность проявлений БВ, было достаточно высоким –  $lg 6,58 \pm 0,36 (4,0; 8,6)$ . Другие облигатные анаэробы обнаруживались существенно реже и почти не отличались от нормативных значений для раннего репродуктивного возраста.

В этой связи заслуживает внимания сложившееся убеждение современных исследователей в том, что сочетание избыточного по сравнению с нормативами количества *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* является высокочувствительным признаком бактериального вагиноза и что создаваемая ими биопленка обеспечивает резистентность к популярным для применения при БВ антимикробным препаратам [14].

Контрольный осмотр через 1 месяц после завершения терапии был проведен всем 45 девушкам. Оценка самочувствия, результатов вульвовагиноскопии, а также pH-метрии влагалищного отделяемого не выявила отклонения от возрастных нормативов.

У всех 45 девушек в мазках, окрашенных по Граму, существенных отклонений от нормы выявлено не было. Однако результаты ПЦР в режиме реального времени показали, что у пациенток, принимавших оральный пробиотик в течение 15 дней, при достаточно высоком количестве –  $lg 6,7 (5,0; 8,9)$  доля *Lactobacillus spp.* в ОБМ составила 21,3%. Доля *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* соответствовала нормативным значениям, притом преобладающими биотопами оказались *Eubacterium spp.* (27,2%), *Peptostreptococcus spp.* (18,3%), *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.* (17,2%) при их малом количестве – не более  $lg 3,0 (0,6; 4,2)$  ГЭ/обр.

У девушек 2-й группы, принимавших оральный пробиотик в течение 30 дней, при контрольном обследовании спустя 1 месяц его отмены при нормативном количестве ГЭ ДНК в образце доля *Lactobacillus spp.* в ОБМ составила 53,4%, что в 2,5 раза больше, чем в 1-й группе пациентов ( $p < 0,05$ ). Доля факультативных анаэробов в ОБМ была минимальной (2,3%), но относительное количество облигатных анаэробов (44,5%) еще не соответствовало абсолютному возрастному нормоценозу влагалища, даже несмотря на отсутствие клинических проявлений.

Совместное использование у 15 девушек оригинального пробиотика и косметических средств интимной гигиены в течение 30 дней ассоциировалось не только с нормализацией кислотно-щелочного показателя и исчезновением жалоб, но и увеличением доли *Lactobacillus spp.* в ОБМ с 12,0 до 80,7%.

На контрольный осмотр спустя еще 3 месяца после отмены пробиотика с *Lactobacillus rhamnosus GR-1®* и *Lactobacillus reuteri RC-14®* явилась 41 (91%) девушка. Из 4 не пришедших на прием пациенток все оказались из 3-й группы. При расспросе явившиеся на прием девушки отметили отсутствие неприятных ощущений и выделений в течение всего контрольного периода. Показатели pH-метрии, микроскопии и молекулярно-генетического исследования образцов пристеночного биотопа влагалища не отличались от возрастных нормативов. Представительство *Lactobacillus spp.* в ОБМ оказалось преобладающим (87,4%), количество облигатных анаэробов не превысило нормативных значений.

## ВЫВОДЫ

1. Приемлемым способом восстановления нормоценоза влагалища у девушек с бактериальным вагинозом в раннем репродуктивном возрасте (от менархе до 18 лет) может быть использование оригинального орального пробиотика с *Lactobacillus rhamnosus GR-1®* и *Lactobacillus reuteri RC-14®*.
2. Ежедневный прием 2 капсул орального пробиотика в течение 30 дней имеет достоверное преимущество перед стандартной 15-дневной схемой.
3. Использование жидкого мыла и увлажняющего геля Вагилак с молочной кислотой для интимной гигиены направлено на профилактику бактериального вагиноза.



Поступила / Received 20.08.2019  
Отрецензирована / Review 10.09.2019  
Принята в печать / Accepted 11.09.2019

## Список литературы

1. Будилловская О.В. Современные представления о лактобациллах влагалища женщин репродуктивного возраста. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;65(4):34-43. doi: 10.17816/JOWD65434-43.
2. Зорников Д.Л., Тумбинская Л.В., Ворошилина Е.С. Взаимосвязь отдельных видов лактобацилл с суммарной долей лактофлоры в вагинальном микробиоценозе и группами условно-патогенных микроорганизмов, ассоциированными с дисбиозом влагалища. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2015;(4):99-105. Режим доступа: [https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/vzaimosvyaz\\_otdelnuh\\_vidov\\_laktobacill\\_s\\_sumarnoy\\_doley\\_laktofloru.pdf](https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/vzaimosvyaz_otdelnuh_vidov_laktobacill_s_sumarnoy_doley_laktofloru.pdf).
3. Castro J., Henriques A., Machado A., Henriques M., Jefferson K.K., Cerca N. Reciprocal Interference between *Lactobacillus spp.* and *Gardnerella vaginalis* on Initial Adherence to Epithelial Cells. *Int J Med Sci*. 2013;10(9):1193-1198. doi: 10.7150/ijms.6304.
4. Малова И.О., Афанасьева И.Г. Бактериальный вагиноз: есть ли альтернатива традиционным препаратам? *Медицинский совет*. 2019;(7):93-103. doi: 10.21518/2079-701X-2019-7-93-103.
5. Macklaim J.M., Clemente J.C., Knight R., Gloor G.B., Reid G. Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:27799. doi: 10.3402/mehd.v26.27799.
6. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W., Sherman S., Sluss P.M., de Villiers T.J. STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1159-1168. doi: 10.1210/jc.2011-3362.
7. Yamamoto T., Zhou X., Williams C.J., Hochwalt A., Forney L.J. Bacterial Populations in the Vaginas of Healthy Adolescent Women. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2009;22(1):11-18. doi: 10.1016/j.jpog.2008.01.073.
8. Казакова А.В., Спиридонова Н.В., Уварова Е.В., Овчинникова А.О. Роль гигиенических навыков в формировании микробиоценоза влагалища у девочек с учетом стадии полового развития. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2017;(1):79-95. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/rol-gigienicheskikh-navykov-v-formirovanii-mikrobiotsenoza-vlagalishcha-u-devochek-s-uchetom-stadii-polovogo-razvitiya>.
9. Уварова Е.В., Казакова А.В. Сравнительный анализ состава микробиоты влагалища у девочек в пубертатном периоде. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(6). Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25873>.
10. Уварова Е.В., Донников А.Е., Казакова А.В., Комарова М.В., Лимарева Л.В., Безрукова А.А. Способ центильной оценки микроценоза слизистой влагалища у девочек в зависимости от стадии полового созревания с учетом шкалы Таннера. Патент RU2671561C2, дата регистрации 02.11.2018, дата начала отсчета действия патента 30.09.2016. Режим доступа: <https://edrid.ru/en/rid/218.016.9a35.html>.
11. Burton J.P., Cadieux P.A., Reid G. Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women before and after probiotic instillation. *Appl Environ Microbiol*. 2003;(69):97-101. doi: 10.1371/journal.pone.0163148.
12. Islam S.U. Clinical Uses of Probiotics. *Medicine*. 2016;95(5):e2658. doi: 10.1097/MD.0000000000002658.
13. Duncan C.N., Riley T.V., Carson K.C., Budgeon C.A., Siffleet J. The effect of an acidic cleanser versus soap on the skin pH and micro-flora of adult patients: A non-randomized two group crossover study in an intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs*. 2013;29(5):291-296. doi: 10.1016/j.iccn.2013.03.005.
14. Mendling W., Palmeira-de-Oliveira A., Biber S., Prasauskas V. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(1):1-6. doi: 10.1007/s00404-019-05142-8.

## References

1. Budilovskaya O.V. Current views on vaginal lactobacilli in women of reproductive age. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65(4):34-43. (In Russ.) doi: 10.17816/JOWD65434-43.
2. Zornikov D.L., Tumbinskaya L.V., Voroshilina E.S. Relationship vaginal lactobacilli species with common proportion of lactobacillus spp. in vaginal microbiocenosis and amounts of microorganisms, associated with dysbiosis. *Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki = Journal of Ural Medical Academic Science*. 2015;(4):99-105. (In Russ.) Available at: [https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/vzaimosvyaz\\_otdelnuh\\_vidov\\_laktobacill\\_s\\_sumarnoy\\_doley\\_laktofloru.pdf](https://www.dna-technology.ru/sites/default/files/vzaimosvyaz_otdelnuh_vidov_laktobacill_s_sumarnoy_doley_laktofloru.pdf).
3. Castro J., Henriques A., Machado A., Henriques M., Jefferson K.K., Cerca N. Reciprocal Interference between *Lactobacillus spp.* and *Gardnerella vaginalis* on Initial Adherence to Epithelial Cells. *Int J Med Sci*. 2013;10(9):1193-1198. doi: 10.7150/ijms.6304.
4. Malova I.O., Afanasyeva I.G. Bacterial Vaginosis: Is there an alternative to traditional drugs? *Meditsinskij sovet = Medical Council*. 2019;(7):93-103. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-7-93-103.
5. Macklaim J.M., Clemente J.C., Knight R., Gloor G.B., Reid G. Changes in vaginal microbiota fol-

- lowing antimicrobial and probiotic therapy. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:27799. doi: 10.3402/mehd.v26.27799.
6. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W., Sherman S., Sluss P.M., de Villiers T.J. STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1159-1168. doi: 10.1210/jc.2011-3362.
  7. Yamamoto T., Zhou X., Williams C.J., Hochwalt A., Forney L.J. Bacterial Populations in the Vaginas of Healthy Adolescent Women. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009;22(1):11-18. doi: 10.1016/j.jpag.2008.01.073.
  8. Kazakova A.V., Uvarova E.V., Spiridonova N.V., Ovchinnikova A.O. The role of hygiene practices in the formation of the vagina microbiocenosis girls with regard to the stage of sexual development. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health.* 2017;(1):79-95. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/rol-gigienicheskikh-navykov-v-formirovani-mikrobiotsenoza-vlagalischau-devochek-s-uchetom-stadii-polovogo-razvitiya>.
  9. Uvarova E.V., Kazakova A.V. Comparative analysis of vaginal microflora in females in the puberty period. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education.* 2016;(6). (In Russ.) Available at: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25873>.
  10. Uvarova E.V., Donnikov A.E., Kazakova A.B., Komarova M.V., Limariova L.V., Bezrukova A.A. Method for centile evaluation of microocenosis of vaginal mucosa in girls depending on stage of sexual maturation with use of tanner scale. Patent RU2671561C2, registration date 02.11.2018, start date of validity of the patent 30.09.2016. (In Russ.) Available at: <https://edrid.ru/en/rid/218.016.9a35.html>.
  11. Burton J.P., Cadieux P.A., Reid G. Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women before and after probiotic instillation. *Appl. Environ Microbiol.* 2003;(69):97-101. doi: 10.1371/journal.pone.0163148.
  12. Islam S.U. Clinical Uses of Probiotics. *Medicine.* 2016;95(5):e2658. doi: 10.1097/MD.0000000000002658.
  13. Duncan C.N., Riley T.V., Carson K.C., Budgeon C.A., Siffleet J. The effect of an acidic cleanser versus soap on the skin pH and micro-flora of adult patients: A non-randomized two group crossover study in an intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs.* 2013;29(5):291-296. doi: 10.1016/j.iccn.2013.03.005.
  14. Mendling W., Palmeira-de-Oliveira A., Biber S., Prasauskas V. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(1):1-6. doi: 10.1007/s00404-019-05142-8.

### Информация об авторах:

**Уварова Елена Витальевна**, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: elena-uvarova@yandex.ru

**Батырова Залина Кимовна**, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: linadoctor@mail.ru

### Information about the authors:

**Elena V. Uvarova**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, 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; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: elena-uvarova@yandex.ru

**Zalina K. Batyrova**, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, 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; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: linadoctor@mail.ru

# Опыт применения противоспаечного барьера на основе гиалуроната натрия и карбоксиметилцеллюлозы в гинекологической хирургии

**А.С. Молотков**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0003-3433-3092, e-mail: arseny.molotkov@gmail.com

**Э.Н. Попов**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-8671-3551, e-mail: edwardpopov@mail.ru

**А.О. Иванова**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-0792-3337, e-mail: ivanova\_ao93@mail.ru

**Е.В. Казанцева**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-4948-4125, e-mail: katrin8505@yandex.ru

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

## Резюме

В статье представлен собственный опыт применения противоспаечного барьера на основе гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы в гинекологической хирургии у 63 больных. В исследование включены пациентки, которым выполнялось удаление полипов, узлов миомы матки, разделение внутриматочных синехий, удаление кист яичников, и в конце операций для предотвращения развития спаечной болезни введен противоспаечный гель в полость матки и в брюшную полость. Динамическое наблюдение за больными проводили в течение 6 месяцев. Отмечено, что введение геля не приводит к развитию гипертермических реакций, а в послеоперационном периоде у пациенток не наблюдается воспалительных реакций, повышения уровня лейкоцитов ( $6,3 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$  до операции и  $5,8 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$  в послеоперационном периоде). У 26 (89,7%) больных, предъявлявших жалобы на нарушения менструального цикла, после проведенных оперативных вмешательств отмечена нормализация менструального цикла, у 5 (22,7%) больных с бесплодием – наступление беременности. При проведении УЗИ органов малого таза через 1 и 6 месяцев и контрольных офисных гистероскопий (проведены у 7 больных для оценки состояния эндометрия и полости матки перед планированием беременности) через 3–4 месяца не получено данных о возникновении спаечного процесса в малом тазу и образовании синехий полости матки.

**Ключевые слова:** спаечная болезнь, синехии, противоспаечный барьер, гинекологическая хирургия

**Для цитирования:** Молотков А.С., Попов Э.Н., Иванова А.О., Казанцева Е.В. Опыт применения противоспаечного барьера на основе гиалуроната натрия и карбоксиметилцеллюлозы в гинекологической хирургии. *Медицинский совет*. 2019;(13):149-153. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-149-153.

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

# Experience of the use of anti-adhesive barrier based on sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose in gynecological surgery

**Arsenii S. Molotkov**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0003-3433-3092, e-mail: arseny.molotkov@gmail.com

**Eduard N. Popov**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-8671-3551, e-mail: edwardpopov@mail.ru

**Alina O. Ivanova**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-0792-3337, e-mail: ivanova\_ao93@mail.ru

**Ekaterina V. Kazantseva**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-4948-4125, e-mail: katrin8505@yandex.ru

<sup>1</sup> Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3, Mendeleevskaya Line, St. Petersburg, 199034, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State university; 7/9, University emb, Saint-Petersburg, 199034, Russia

## Abstract

The article presents our experience in the use of anti-adhesive barrier based on hyaluronic acid and carboxymethylcellulose in gynecological surgery. The study included 63 patients who underwent removal of polyps, uterine fibroids, intrauterine synechiae, removal of ovarian cysts. At the end of operations an anti-adhesive gel was introduced into the uterine cavity and into the abdominal cavity to prevent adhesions. Efficacy and safety were assessed in the early postoperative period and with a further six-month follow-up of patients. It is noted that the introduction of the gel does not lead to the development of hyperthermic reactions, and in the postoperative period in patients there is no increase in the level of leukocytes ( $6.3 \pm 0.2 \times 10^9/\text{L}$  before the operation and  $5.8 \pm 0.5 \times 10^9/\text{L}$  in postoperative period). In 89.7% of patients after surgical interventions, normalization of the menstrual cycle was noted, in 23% of patients with infertility, pregnancy was noted. When carrying out ultrasound of the pelvic organs and control hysteroscopy (in 7 cases), no evidence of the occurrence of adhesions was obtained.

**Keywords:** adhesive disease, synechia, anti-adhesive barrier, gynecological surgery

**For citation:** Molotkov A.S., Popov E.N., Ivanova A.O., Kazantsev E.V. Experience of the use of anti-adhesive barrier based on hyaluronate and carboxymethylcellulose in gynecological surgery. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):149-153. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-149-153.

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

## ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени растет число органосохраняющих вмешательств в гинекологической практике – все большее количество операций направлено на восстановление функции оперируемого органа. Однако в послеоперационном периоде существует риск возникновения спаечного процесса органов малого таза. Известно, что сращения могут образовываться в любых полостях, где соприкасаются раневые поверхности и нарушен покровный эпителий. В гинекологической практике наиболее часто это происходит в полости малого таза и полости матки. В последнее время в оперативной гинекологии широко используются противоспаечные барьеры. Они помогают не только предотвратить образование сращений в раннем послеоперационном периоде [1–3], но восстановить фертильность, уменьшить выраженность болевого синдрома, нормализовать менструальный цикл [4]. К настоящему времени известно, что не только рассечение тканей и инородные тела могут быть причиной образования спаек [5, 6], но и само наложение карбоперитонеума (особенно неувлажненным и неподогретым газом или высоким давлением газа) может являться причиной микротравм брюшины и образования спаек [7, 8].

Подавляющее большинство противоспаечных барьеров содержат в своем составе рассасывающиеся вещества (в основном производные целлюлозы), которые создают искусственный барьер между поврежденными тканями, что обеспечивает эффективное разделение поверхностей на время их заживления. Однако было отмечено, что применение барьерных противоспаечных средств, в состав которых входит гиалуроновая кислота, снижают риск образования спаечного процесса в полости матки [4]. В связи с чем наиболее эффективными, вероятнее всего, окажутся комбинированные препараты, в которых гиалуроновая кислота улучшает регенерацию тканей, а карбоксиметилцеллюлоза создает собственную противоспаечный барьер.

Форма выпуска противоспаечных барьеров может быть различной – от плотных мембран до жидкости. Однако наиболее удобными в нанесении можно признать гелевые субстанции – жидкое состояние позволяет дозировать препарат и прецизионно наносить на поврежденные ткани, они удобны для введения и остаются после нанесения в точках введения. Также форма геля позволяет вводить препарат как в брюшную полость, так и в полость матки, что может быть актуально при выполнении симультанных вмешательств на органах малого таза.

Несмотря на появление ряда публикаций, остается открытым вопрос о безопасности и эффективности применения противоспаечных средств, особенно для пациенток, планирующих беременность после проводимых оперативных вмешательств.

**Целью данного исследования** явилась оценка результатов оперативных вмешательств, проведенных с применением противоспаечного барьера на основе

гиалуроната натрия и натрия карбоксиметилцеллюлозы, у гинекологических больных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 63 пациентки в возрасте от 23 до 46 лет (средний возраст –  $33,9 \pm 0,7$  года), которым в период с 2016 по 2019 г. в НИИ АГиР им. Д.О. Отта были выполнены операции на органах малого таза. Критерием включения в исследование являлись наличие внутриматочной патологии и необходимость проведения профилактики развития спаечного процесса после ее коррекции (наличие обширных раневых поверхностей после проведенного оперативного вмешательства).

Критериями исключения из исследования явились наличие реакций повышенной чувствительности к гиалуроновой кислоте и карбоксиметилцеллюлозе, аутоиммунные заболевания, острые и подострые воспалительные заболевания органов малого таза.

До оперативного вмешательства всем пациенткам проводилось клинико-лабораторное обследование, в ходе которого в обязательном порядке проводился сбор анамнеза, гинекологический осмотр, УЗИ органов малого таза, клинико-лабораторное обследование.

В гинекологическом отделении пациенткам выполнены гистероскопические операции, у 37 больных они были дополнены выполнением лапароскопии.

При проведении гистероскопии была выполнена коррекция следующих форм внутриматочной патологии (табл.).

● **Таблица.** Формы внутриматочной патологии, выявленные у пациенток

● **Table.** Forms of intrauterine pathology detected in patients

Выявленная патология	Количество больных
Синехии	26
Внутриматочная перегородка	24
Субмукозная миома матки	9
Полип эндометрия	4

В данном исследовании для оценки распространенности внутриматочных синехий была использована классификация Американского общества фертильности (1988 г.). При этом первая стадия была диагностирована у 13 (50%) пациенток, вторая стадия – у 8 (30,77%) пациенток, третья стадия – у 5 (19,23%) больных.

Операции выполняли с помощью комплекта оборудования для эндоскопических операций фирмы Karl Storz (Германия), – для разделения и резки тканей применялась механическая энергия (ножницы, шейвер), а биполярная энергия применялась для резки и коагуляции тканей.

При гистероскопии у 26 (41,3%) больных выполнено разделение синехий полости матки, у 24 (38,1%) пациенток – рассечение внутриматочной перегородки, у 9

(14,3%) больных – удаление субмукозного узла миомы и у 4 (6,3%) пациенток – удаление полипа эндометрия.

При лапароскопии у 18 (28,6%) пациенток проводилось иссечение и коагуляция очагов эндометриоза, у 6 (9,5%) пациенток выполнялось удаление кист яичников, в остальных случаях лапароскопия носила диагностический характер (уточнение формы аномалии развития, выяснение причин бесплодия и/или тазовых болей).

Периоперационно (за 30 минут до начала операции и через 8 часов после ее окончания) больным проводилась антибиотикопрофилактика путем внутривенного введения раствора цефотаксима 1,0 г.

После выполнения запланированных этапов операции, тщательного гемостаза и аспирации остаточной жидкости всем пациенткам была проведена профилактика образования внутриматочных синехий путем введения противовоспалительного барьера на основе гиалуроната натрия и натрия карбоксиметилцеллюлозы (гель «Антиадгезин», АО «Нижфарм», Россия) в полость матки. Внутриматочное введение геля у 6 больных было дополнено нанесением противовоспалительного барьера на поверхность оперированных яичников при лапароскопии.

В исследовании оценивалась длительность операции, объем интраоперационной кровопотери, признаки воспалительной реакции в послеоперационном периоде (температура тела, уровень лейкоцитов в периферической крови), наличие или отсутствие побочных эффектов и аллергических реакций.

Динамическое наблюдение за пациентками проводилось в течение 6 месяцев. При этом пациенткам выполнялись гинекологические обследования и УЗИ исследования органов малого таза в раннем послеоперационном периоде (3–5 сутки), через 1 и 6 месяцев после перенесенных оперативных вмешательств.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди больных, включенных в исследование, 22 (34,9%) пациентки обратились с жалобами на бесплодие. Первичное бесплодие выявлено у 10 (45,5%) пациенток, вторичное – у 12 (54,5%) больных. Длительность бесплодия составила от 1 до 10 лет. Нарушения менструального цикла выявлены у 29 (46,0%) больных: скудные менструации – у 14 больных, вторичная аменорея – у 1 пациентки. Жалобы на обильные менструальные кровотечения предъявляли 14 (22,2%) пациенток, при этом по результатам клинического анализа крови анемия выявлена лишь у 5 пациенток.

При оценке длительности оперативных вмешательств продолжительность гистероскопии варьировала от 20 до 45 минут и в среднем составила  $28,0 \pm 1,4$  минут, а длительность выполнения комбинированных операций, включающих лапаро- и гистероскопии, варьировала в диапазоне от 30 до 170 минут и в среднем составила  $68,4 \pm 6,2$  минут.

Размеры субмукозных узлов миомы, удаленных при гистероскопии, оценены в диапазоне от 1 до 2 см, узлы миомы располагались на передней стенке у 4 (44,4%)

больных, по задней стенке – у 3 (33,3%) больных, на боковых стенках – у 2 (22,2%) больных. Размеры удаленных полипов оценивались от 0,5 до 1,5 см. В полости матки полипы располагались на передней стенке – у 2 больных (50%), в дне – у 1 (25%) пациентки, на задней стенке – у 1 (25%) больной. Кровопотеря при выполнении гистероскопии и гистерорезектоскопии во всех случаях была оценена объемом менее 10 мл, а при выполнении комбинированных лапаро- и гистероскопических операций – от минимальной до 200 мл (в среднем –  $71,9 \pm 18,9$  мл).

В послеоперационном периоде болевой синдром у всех пациенток был выражен умеренно и во всех случаях был купирован введением ненаркотических анальгетиков (кетопрофен 100 мг 3 раза в сутки).

При оценке уровня лейкоцитов в периферической крови у больных при поступлении он определялся в диапазоне от  $3,9$  до  $11,0 \cdot 10^9/\text{л}$  (среднее значение –  $6,3 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ); на 2–5-е сутки послеоперационного периода данный показатель составлял от  $3,8$  до  $10,3 \cdot 10^9/\text{л}$  (среднее значение –  $5,8 \pm 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Таким образом, значимых различий в этих значениях выявлено не было.

После выполнения гистероскопических операций пациентки наблюдались в стационаре от 1 до 6 дней. Койко-день для гистероскопии составил  $3,2 \pm 0,4$  дня и существенно не зависел от выявленной внутриматочной патологии. После выполнения лапароскопических вмешательств койко-день для лапаро- и гистероскопии составляет от 2 до 11 дней (среднее значение –  $6,8 \pm 0,3$  дня).

У всех больных послеоперационный период протекал без осложнений: аллергических реакций, инфекционных осложнений, кровотечений не возникло ни у одной пациентки.

При наблюдении за пациентками в течение 6 месяцев после оперативного вмешательства по данным УЗИ органов малого таза признаков спаечного процесса в брюшной полости (гиперэхогенные участки, ограниченная подвижность оперированных яичников) выявлено не было.

Практически у всех больных (26 пациенток), предъявлявших жалобы на нарушения менструального цикла, в послеоперационном периоде наблюдалась нормализация менструального цикла и нормальная УЗ-картина эндометрия, соответствующая фазе менструального цикла.

Семи пациенткам, имеющим рецидивы синехий полости матки и планирующим беременность, были проведены контрольные офисные гистероскопии, при которых было зафиксировано отсутствие синехий в полости матки после проведенного оперативного лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гель «Антиадгезин» может быть применен у пациенток для профилактики образования сращений как в брюшной полости, так и синехий в полости матки. Внутриматочное введение геля целесообразно проводить после разделения синехий полости матки, удаления

полипов эндометрия и субмукозных узлов миомы, расщепления внутриматочной перегородки.

Гель удобен для использования – ни в одном случае не возникло затруднений при введении геля как в брюшную полость, так и в полость матки. Форма выпуска позволяет использовать 1 дозу (5 г геля) для введения в брюшную полость и полость матки во время одной операции. При этом средняя продолжительность гистероскопии составила  $28,0 \pm 1,4$  минут, комбинированных операций –  $68,4 \pm 6,2$  минут, что не превышает

среднестатистических значений для подобных вмешательств.

Результаты нашего исследования показали, что гель хорошо переносится больными, не вызывает аллергических и пирогенных реакций, не увеличивает сроки пребывания пациенток в стационаре.



Поступила / Received 16.07.2019  
Отрецензирована / Review 20.08.2019  
Отрецензирована / Review 29.08.2019  
Принята в печать / Accepted 29.08.2019

## Список литературы

- Макаренко Т.А., Никифорова Д.Е. Современные возможности в лечении синдрома Ашермана. *РМЖ*. 2016;24(15):1001-1004. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Sovremennye\\_vozmognosti\\_v\\_lechenii\\_sindroma\\_Ashermana/#ixzz5y4IADZRO](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Sovremennye_vozmognosti_v_lechenii_sindroma_Ashermana/#ixzz5y4IADZRO).
- Тихомиров А.Л., Манухин И.Б., Казенашев В.В., Манухина Е.И., Юдина Т.А. Профилактика спаечного процесса и его осложнений в оперативной гинекологии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(5):100-105. doi: 10.17116/rosakush2016165100-105.
- Молотков А.С., Попов Э.Н., Судаков Д.С., Айвазян Т.А., Александрова Л.А., Дымарская Ю.Р. Опыт внутриматочного применения противоспаечного геля на основе гиалуроновой кислоты для профилактики синдрома Ашермана у пациенток с патологией полости матки и тяжелыми формами эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(6):12-15. doi: 10.17816/JOWD66612-15.
- Worldwide A.A.M.I.G. AAGL practice report: practice guidelines for management of intrauterine synechiae. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(1):1-7. doi: 10.1016/j.jmig.2009.10.009.
- Canis M., Botchorishvili R., Bourdel N., Gremeau A.S., Curinier S., Rabischong B. Pelvic adhesions and fertility: Where are we in 2018? *Journal of visceral surgery*. 2018;155(Suppl 1):S11-S15. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2018.02.004.
- Diamond M. P. Reduction of postoperative adhesion development. *Fertil Steril*. 2016;106(5):994-997.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.029.
- Matsuzaki S., Jardon K., Maleysson E., D'Arpiany F., Canis M., Botchorishvili R. Impact of intra-peritoneal pressure of a CO2 pneumoperitoneum on the surgical peritoneal environment. *Human reproduction*. 2012;27(6):1613-1623. doi: 10.1093/humrep/des081.
- Matsuzaki S., Vernis L., Bonnin M., Houlle C., Fournet-Fayard A., Rosano G., Lafaye A.L., Chartier C., Barriere A., Storme B., Bazin J.E., Canis M., Botchorishvili R. Effects of low intraperitoneal pressure and a warmed, humidified carbon dioxide gas in laparoscopic surgery: a randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2017;7(1):11287. doi: 10.1038/s41598-017-10769-1.

## References

- Makarenko T.A., Nikiforova D.E. Modern opportunities in treatment of Asherman syndrome. *RMGH = RMG*. 2016;24(15):1001-1004. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Sovremennye\\_vozmognosti\\_v\\_lechenii\\_sindroma\\_Ashermana/#ixzz5y4IADZRO](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Sovremennye_vozmognosti_v_lechenii_sindroma_Ashermana/#ixzz5y4IADZRO).
- Tikhomirov A.L., Manukhin I.B., Kazenashv V.V., Manukhina E.I., Yudina T.A. Prevention of a commissural process and its complications in operative gynecology. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(5):100-105. (In Russ.) doi: 10.17116/rosakush2016165100-105.
- Molotkov A.S., Popov E.N., Sudakov D.S., Aivazyan T.A., Aleksandrova L.A., Dymarskaya Y.R. Experience of intrauterine application of anti-adhesive gel based on hyaluronic acid in the prevention of Asherman's syndrome in patients with the pathology of the uterine cavity and severe forms of endometriosis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(6):12-19. (In Russ.) doi: 10.17816/JOWD66612-19.
- Worldwide A.A.M.I.G. AAGL practice report: practice guidelines for management of intrauterine synechiae. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(1):1-7. doi: 10.1016/j.jmig.2009.10.009.
- Canis M., Botchorishvili R., Bourdel N., Gremeau A.S., Curinier S., Rabischong B. Pelvic adhesions and fertility: Where are we in 2018? *Journal of visceral surgery*. 2018;155(Suppl 1):S11-S15. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2018.02.004.
- Diamond M. P. Reduction of postoperative adhesion development. *Fertil Steril*. 2016;106(5):994-997.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.029.
- Matsuzaki S., Jardon K., Maleysson E., D'Arpiany F., Canis M., Botchorishvili R. Impact of intra-peritoneal pressure of a CO2 pneumoperitoneum on the surgical peritoneal environment. *Human reproduction*. 2012;27(6):1613-1623. doi: 10.1093/humrep/des081.
- Matsuzaki S., Vernis L., Bonnin M., Houlle C., Fournet-Fayard A., Rosano G., Lafaye A.L., Chartier C., Barriere A., Storme B., Bazin J.E., Canis M., Botchorishvili R. Effects of low intraperitoneal pressure and a warmed, humidified carbon dioxide gas in laparoscopic surgery: a randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2017;7(1):11287. doi: 10.1038/s41598-017-10769-1.

## Информация об авторах:

**Молотков Арсений Сергеевич**, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник гинекологического отделения с операционным блоком, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; доцент, выполняющий лечебную работу, кафедре акушерства, гинекологии и репродуктологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: [arseny.molotkov@gmail.com](mailto:arseny.molotkov@gmail.com)

**Попов Эдуард Николаевич**, д.м.н., руководитель гинекологического отделения с операционным блоком, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; e-mail: [edwardpopov@mail.ru](mailto:edwardpopov@mail.ru)

**Иванова Алина Олеговна**, клинический ординатор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; e-mail: [ivanova\\_ao93@mail.ru](mailto:ivanova_ao93@mail.ru)

**Казанцева Екатерина Васильевна**, аспирант, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; e-mail: [katrin8505@yandex.ru](mailto:katrin8505@yandex.ru)

**Information about the authors:**

**Arseniy S. Molotkov**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Senior Researcher, Gynecology Department with Surgery Unit, Federal State Budget Institution «Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott»; 3, Mendeleyevskaya Liniya, St. Petersburg, 199034, Russia, Associate Professor providing medical care, Chairs for Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg State University; 7-9, Universitetskaya Nab., St. Petersburg, 199034, Russia; e-mail: arseny.molotkov@gmail.com

**Eduard N. Popov**, Dr. of Sci. (Med.), Head of Gynecology Department with Surgery Unit, Federal State Budget Institution «Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott»; 3, Mendeleyevskaya Liniya, St. Petersburg, 199034, Russia; e-mail: edwardpopov@mail.ru

**Alina O. Ivanova**, Resident Medical Practitioner, Federal State Budget Institution «Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott»; 3, Mendeleyevskaya Liniya, St. Petersburg, 199034, Russia; e-mail: ivanova\_ao93@mail.ru

**Ekaterina V. Kazantseva**, a postgraduate student, Federal State Budget Institution «Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott»; 3, Mendeleyevskaya Liniya, St. Petersburg, 199034, Russia; e-mail: katrin8505@yandex.ru

Новости

**МИНЗДРАВ ПРЕДЛОЖИЛ ИЗМЕНИТЬ ПОРЯДОК РЕГИСТРАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Министерство здравоохранения РФ подготовило проект приказа об изменении медицинских критериев рождения для детей, родившихся рано и с экстремально низкой массой тела. Медицинскими критериями рождения должны являться срок беременности менее 22 недель или масса тела ребенка при рождении менее 500 г, а также в случае, если масса тела ребенка при рождении неизвестна, длина тела ребенка при рождении менее 25 см, при продолжительности жизни более 168 часов после рождения (семь суток). В действующем законодательстве не прописаны временные рамки, когда младенец считается живорож-

денным. Нововведения также предусматривают сохранение существующих норм, по которым медицинскими критериями рождения считаются срок беременности от 22 недель, масса тела при рождении от 500 г.

Уточнение критериев рождения позволит избежать ошибок в регистрации детей, родившихся с экстремально низкой массой тела. В документе отмечается, что, несмотря на несколько существующих методов определения срока беременности, ни один из них не позволяет установить абсолютно точный срок. В частности, масса тела ребенка зависит от многих факторов и при сроке беременности в 22 недели может быть как больше, так и меньше 500 г.



## Опыт применения индолкарбинола при мастопатиях

**В.А. Хияева** , ORCID: 0000-0003-0205-3918, e-mail: xva85@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

### Резюме

**Цель.** Определение эффективности препарата у пациенток с болевым синдромом при мастопатии.

**Задачи.** Оценка эффективности препарата по его влиянию на интенсивность боли в молочных железах, плотность ткани молочных желез, изменение размеров существующих кист и фиброаденом, проведенная через 3 и 6 мес. приема препарата, а также после 12 мес. после прекращения лечения, при условии проведения профилактического 3-месячного курса приема Индинола Форто.

**Материал и методы.** Обследовано 60 пациенток, обратившихся на прием в отделение патологии молочной железы НМИЦАГиП им. В.И. Кулакова, предъявлявших жалобы на боли в молочных железах, преимущественно во вторую фазу менструального цикла. Возраст пациенток варьировал от 21 до 55 лет, средний возраст составил 36,3 года.

**Результаты.** Через 3 мес. применения препарата отмечено снижение интенсивности боли у половины пациенток (51%), снижение пальпаторной плотности у 58% больных, уменьшение размера кист у 24 пациенток, снижение эхоплотности – у 27%. В 100% случаев размер фиброаденом не изменился. Эффективность препарата отмечается во всех возрастных группах.

При контрольном обследовании через 6 мес. (третий визит) снижение интенсивности боли отмечено у 85% пациенток. Пальпаторная плотность снизилась у 70% больных. Изменения размеров кист и фиброаденом в сравнении с 3 визитом не было. Эхо-плотность ткани снизилась у 55% женщин.

3 (5%) пациентки из 60 отказались от приема препарата на 4-м мес. в связи с диспепсическими расстройствами, 2 (3%) пациентки репродуктивного возраста пожаловались на удлинение менструального цикла также после 4-го мес. приема препарата. В результате 6-месячного наблюдения за 11 пациентками, получавшими Индинол Форто после хирургического лечения фиброаденом, рецидива заболевания не выявлено.

Четвертый визит состоялся через 12 мес. у 57 пациенток. Все больные получили профилактический 3-месячный курс Индинола Форто. 17 (30%) пациенток боль в молочных железах больше не беспокоила. 18 пациенток отмечают периодическое появление боли в молочных железах. 38% женщин сообщили, что болезненность появляется редко и полностью отсутствует во время приема препарата. У 11 прооперированных пациенток – без рецидива фиброаденом. Значительного изменения размера фиброаденом у неоперированных пациенток не было. У 2 пациенток отмечен незначительный рост кист. У 6 пациенток, которым выполнялась лечебно-диагностическая пункция крупных кист, спустя 12 мес. пунктированные кисты не превышали 1 см в диаметре. На основании проведенного планового маммографического исследования и УЗИ отмечается стойкое снижение эхографической и маммографической плотности.

**Ключевые слова:** индол-3-карбинол, индолкарбинол, ФКМ, масталгия, мастопатия

**Для цитирования:** Хияева В.А. Опыт применения индолкарбинола при мастопатиях. *Медицинский совет.* 2019;(13):154-158. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-154-158.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Experience with indolecarbinol used to treat mastopathy

**Viktoriya A. Khiyaeva** , ORCID: 0000-0003-0205-3918, e-mail: xva85@mail.ru

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4 Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia

Federal Research Clinical Centre for Specialized Healthcare and Medical Technology of the Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovyy Bul., Moscow, 115682, Russia

### Abstract

**Purpose.** Determine efficacy of a drug in patients with pain syndrome in mastopathy.

**Objectives.** Evaluate the efficacy of the drug by measuring its effect on the pain intensity in the mammary glands, tissue density of the mammary glands, changes in size of existing cysts and fibroadenomas performed after 3- and 6-month administration of the drug, and 12-month discontinuation of treatment, provided that the prophylactic 3-month course of Indinol Forto was taken.

**Material and methods.** We examined 60 patients, who applied to the Breast Pathology Department of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakova, and complained of pain in the mammary glands, mainly in the second phase of the menstrual period. The age of the patients ranged from 21 to 55 years (median, 36.3 years).

**Results:** 3-month use of the drug showed a decrease in pain intensity in half of the patients (51%), a decrease in palpation density in 58% of patients, a decrease in cyst size in 24 patients, a decrease in echo density in 27% of patients. The size of fibroadeno-

mas did not change in 100% of cases. The drug showed efficacy in all age groups.

During the control examination (third visit), a decrease in pain intensity was observed in 85% of patients 6 months later. Palpation density decreased in 70% of patients. The size of cysts and fibroadenomas did not change in comparison with the third visit. Echo density of the tissue decreased in 55% of women.

3 (5%) of 60 patients refused to take the drug during the 4th month, due to dyspeptic disorders, 2 (3%) patients of reproductive age complained of lengthening of the menstrual period also after the 4th month of taking the drug. No recurrence of the disease was detected as a result of a 6-month follow-up of 11 patients receiving Indinol Forto after surgical treatment of fibroadenomas. 57 patients made the fourth visit 12 months later. All patients received a preventive 3-month course of Indinol Forto. 17 (30%) patients had no pain in the mammary glands no longer. 18 patients reported a periodic pain in the mammary glands. 38% of women reported that soreness was rare and completely absent while taking the drug. 11 patients showed no recurrence of fibroadenomas after surgery. There was no significant change in the size of fibroadenomas in non-operated patients. Slight cystic growth was reported in two patients. After 12 months, punctured cysts did not exceed 1 cm in diameter in six patients, who underwent medical and diagnostic puncture of large cysts. The scheduled mammography and ultrasound imaging showed a steady decrease in echographic and mammographic density.

**Keywords:** indole-3-carbinol, indolcarbinol, fibrocystic mastopathy, mastalgia, mastopathy

**For citation:** Khiyaeva V.A. Experience with indolecarbinol used to treat mastopathy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(13):154-158. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-154-158.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Большинство пациенток, обращающихся на прием к маммологу, – это больные фиброзно-кистозной мастопатией (ФКМ). По классификации ВОЗ, мастопатия – фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы<sup>1</sup>. Частота мастопатии в популяции российских женщин достигает 50–60% [1].

Чаще всего больные жалуются на боль в молочных железах, увеличение их в объеме и уплотнение ткани во вторую фазу менструального цикла, реже заболевание протекает бессимптомно.

Диагноз устанавливается на основании жалоб и данных лучевых методов обследования. Большинство форм мастопатии лечатся консервативно, больные наблюдают динамически.

Молочная железа – орган-мишень для половых гормонов. Значение избыточного эстрогенового влияния на ткань молочной железы в патогенезе развития пролиферативных заболеваний (доброкачественных и злокачественных) подтверждено в результате экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследований [2]. В молочной железе есть все необходимые ферменты для локального синтеза и метаболизма эстрогенов [3]. В настоящее время выявлена четкая закономерность между активностью метаболитов эстрогена и развитием опухолей в эстрогензависимых тканях [4].

Международный опыт применения средств на основе индол-3-карбинола показал свою эффективность в лечении ФКМ во многих исследованиях. В России набирает свою популярность препарат Индиол Форто, который рекомендован к применению для патогенетической и противорецидивной терапии гиперпластических процессов в тканях молочной железы.

Индиол Форто – это зарегистрированный в Российской Федерации лекарственный препарат, в качестве активного вещества содержащий высокоочищенную лекарственную субстанцию индол-3-карбинола (I3C). Препарат блокирует не только эстрогензависимую стимуляцию, но и другие сигнальные механизмы (цитокиновые), стимулирующие патологический клеточный рост в тканях молочной железы, посредством подавления сигнальных каскадов от соответствующих рецепторов.

Антипролиферативная активность I3C – активного вещества препарата Индиол Форто распространяется также и на клетки, в которых пролиферативные каскады осуществляются без участия эстрогенов. В ходе многочисленных экспериментальных исследований была доказана универсальность противоопухолевой активности I3C, обусловленная способностью данного соединения блокировать все основные пути трансдукции внутриклеточных сигналов, стимулирующих клеточный рост, в т. ч. эстрогеннезависимые пролиферативные пути, активируемые ростовыми факторами и цитокинами.

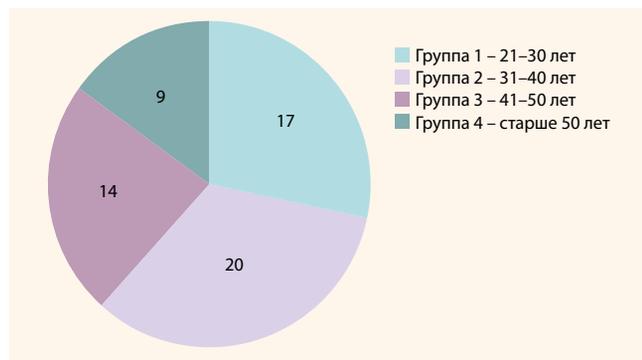
I3C, проникая в клетку, препятствует фосфорилированию тирозиновых остатков киназ, что мешает каскадной передаче пролиферативных сигналов с поверхности к ядру клетки. Кроме того, он ингибирует ядерный фактор NF-κB, который является основным активатором транскрипции более 200 генов, вовлеченных в пролиферацию и воспаление [4].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 пациенток, обратившихся на прием в отделение патологии молочной железы НМИЦАГиП им. В.И. Кулакова, предъявлявших жалобы на боли в молочных железах, преимущественно во вторую фазу менструального цикла. Менструальная функция всех женщин сохранена. Возраст пациенток варьировал от 21 до 55 лет, средний возраст составил 36,3 года (*рус.*).

<sup>1</sup> Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Маммология: национальное руководство. 2-е издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 311.

- **Рисунок.** Распределение больных по возрастным группам  
 ● **Figure.** Distribution of patients by age groups



Проведенное обследование: клинический осмотр пациенток со сбором жалоб и анамнеза, пальпация молочных желез и регионарных зон, УЗИ молочных желез и зон регионарного лимфатического оттока, маммография пациенткам старше 39 лет.

Первичное обследование проводилось с 5-го по 10-й день менструального цикла. Всем пациенткам назначен препарат Индинол Форто по 200 мг 2 р./сут. Пациенткам после хирургического лечения фиброаденом (11 человек) препарат назначен через 7 дней после операции. Повторный визит осуществлялся через 3 мес. в первую фазу менструального цикла. Третий визит – через 6 мес. от момента лечения. Далее лечение прекращалось. Четвертый визит назначался через 12 мес. после прекращения 6-месячного лечения, пациенткам с фиброаденомами через 6 мес. рекомендован дополнительный УЗ-контроль. В течение этого периода пациенткам рекомендован профилактический курс Индинола Форто в прежней дозировке в течение 3 мес. В среднем профилактический курс начинался через 3–6 мес. после третьего визита.

Обследование на втором и третьем визите включало: клинический осмотр пациенток со сбором жалоб, пальпацию молочных желез и регионарных зон, УЗИ молочных желез и зон регионарного лимфатического оттока.

Обследование при четвертом визите включало: клинический осмотр пациенток со сбором жалоб, пальпацию молочных желез и регионарных зон, УЗИ молочных желез и зон регионарного лимфатического оттока, маммографию у ряда пациенток.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам первичного обследования у 37 пациенток выявлено уплотнение ткани молочных желез при пальпации. При УЗИ аденоз молочных желез диагностирован у 22 пациенток, кисты до 1,5 см в диаметре – у 38, кисты более 1,5 см – у 6 женщин. Фиброаденомы малого размера (до 1,5 см в диаметре) выявлены у 10 пациенток, в т. ч. множественные у 4. Фиброаденомы более 1,5 см в диаметре наблюдались в 11 случаях, из них в 5 – множественные. Все 11 пациенток прооперированы в объеме экономной секторальной резекции молочных желез. Все фиброаденомы цитологически и морфологически верифицированы. Крупные кисты пункти-

рованы, также подвергнуты цитологическому исследованию. У 16 пациенток отмечалась повышенная маммографическая плотность желез. Отягощенный анамнез по раку молочной железы был в 8 случаях. Распределение больных по результатам обследования представлено в *таблице 1*.

На втором визите проведена оценка эффективности препарата по его влиянию на интенсивность боли в молочных железах, плотность ткани молочных желез, изменение размеров существующих кист и фиброаденом (*табл. 2*).

Таким образом, через 3 мес. применения препарата отмечено снижение интенсивности боли у половины пациенток (52%), снижение пальпаторной плотности у 58% больных, уменьшение размера кист у 24 пациенток, снижение эхоплотности – у 27%. В 100% случаев размер фиброаденом не изменился. Эффективность препарата отмечается во всех возрастных группах.

При контрольном обследовании через 6 мес. от начала приема препарата (третий визит) снижение интенсивности боли отмечено у 85% пациенток. Пальпаторная плотность, оцениваемая пациентками, резко снизилась у 70% больных. Существенного изменения размеров кист и фиброаденом в сравнении с 3 визитом отмечено не было. Эхоплотность ткани снизилась у 55% женщин (*табл. 3*).

3 (5%) пациентки из 60 отказались от приема препарата на 4-м мес. в связи с диспепсическими расстройствами, 2 (3%) пациентки репродуктивного возраста пожаловались на удлинение менструального цикла также после 4-го мес. приема препарата. В результате 6-месячного наблюдения за 11 пациентками, получавших Индинол Форто после хирургического лечения фиброаденом, рецидива заболевания не выявлено.

Четвертый визит состоялся через 12 мес. у 57 пациенток. Все больные получили профилактический 3-месячный курс Индинола Форто. 17 (30%) пациенток боль в молочных железах больше не беспокоила. 18 пациенток отмечают периодическое появление боли в молочных железах. 38% женщин сообщили, что болезненность появляется редко и полностью отсутствует во время приема препарата. У 11 прооперированных пациенток спустя 12 мес. также не отмечено признаков рецидива фибро-

- **Таблица 1.** Распределение больных по результатам обследования

- **Table.** Distribution of patients by test results

Результат обследования	Возрастная группа				
	I	II	III	IV	всего
Уплотнение ткани молочной железы (пальпаторно)	12	10	10	5	37 (62%)
Кисты до 1,5 см	7	17	11	3	38 (63%)
Кисты более 1,5 см	-	2	3	1	6 (10%)
Аденоз (по УЗИ)	12	7	9	4	32 (53%)
Повышенная ММГ плотность	-	3	9	4	16 (27%)
Фиброаденома до 1,5 см	4	4	1	1	10 (17%)
Фиброаденома более 1,5 см	5	5	1	-	11 (18%)
Отягощенный анамнез по РМЖ	2	3	1	2	8 (13%)

● **Таблица 2.** Оценка эффективности препарата после 3 месяцев применения

● **Table 2.** Evaluation of the efficacy of the drug after 3-month use

Параметр	Возрастная группа				всего
	I	II	III	IV	
Интенсивность боли:					
• не изменилась	4	2	3	-	29 (48%)
• снизилась	8	15	9	7	21 (35%)
• боли почти нет	3	2	1	1	7 (12%)
• боли нет	2	1	1	1	3 (5%)
					Всего 60 (100%)
Плотность ткани (пальпаторно):					
• снизилась	5	5	6	5	21 (58%)
• увеличилась	-	-	-	-	-
• не изменилась	3	4	5	4	16 (42%)
					Всего 37 (100%)
Изменение размера кист:					
• увеличение	0	0	2	0	2 (5%)
• уменьшение	2	9	10	3	24 (55%)
• не изменился	5	10	2	1	18 (40%)
					Всего 44 (100%)
Изменение размера фиброаденом:					
• увеличение	0	0	0	0	0
• уменьшение	0	0	0	0	0
• не изменился	4	4	1	1	10
					Всего 10 (100%)
Изменение Эхо-плотности:					
• снизилась	7	5	10	5	27 (45%)
• увеличилась	0	0	0	0	0
• не изменилась	10	15	4	4	33 (55%)
					Всего 60 (100%)

аденом. Значительного изменения размера фиброаденом у неоперированных пациенток мы не получили. У 2 пациенток отмечен рост кист в пределах нескольких миллиметров. У 6 пациенток, которым выполнялась лечебно-диагностическая пункция крупных кист, спустя 12 мес. пунктированные кисты не превышали 1 см в диаметре. На основании проведенного планового маммографического исследования и УЗИ отмечается стойкое снижение эхографической и маммографической плотности.

## ВЫВОДЫ

Индинол Форто показал свою эффективность в виде снижения болевого синдрома у женщин с ФКМ, уменьше-

● **Таблица 3.** Оценка эффективности препарата после 6 месяцев применения

● **Table 3.** Evaluation of the efficacy of the drug after 6-month use

Параметр	Возрастная группа				всего
	I	II	III	IV	
Интенсивность боли:					
• не изменилась	4	2	3	-	9 (15%)
• снизилась	8	15	9	7	39 (65%)
• боли почти нет	3	2	1	1	7 (12%)
• боли нет	2	1	1	1	5 (8%)
					Всего 60 (100%)
Плотность ткани (пальпаторно):					
• снизилась	6	9	6	5	26 (70%)
• увеличилась	-	-	-	-	-
• не изменилась	6	1	4	0	11 (30%)
					Всего 37 (100%)
Изменение размера кист:					
• увеличение	1	0	2	0	3 (7%)
• уменьшение	2	10	10	3	25 (57%)
• не изменился	4	9	2	1	16 (36%)
					Всего 44 (100%)
Изменение размера фиброаденом:					
• увеличение	0	0	0	0	0
• уменьшение	0	0	0	0	0
• не изменился	4	4	1	1	10
					Всего 10 (100%)
Изменение Эхо-плотности:					
• снизилась	10	15	4	4	33 (55%)
• увеличилась	0	0	0	0	0
• не изменилась	7	5	10	5	27 (45%)
					Всего 60 (100%)

ния плотности ткани желез, приостановления роста кист и фиброаденом у пациенток различных возрастных групп. Антипролиферативная активность препарата способствует профилактике рецидива фиброаденом. Протективное и профилактическое воздействие в отношении гормон-зависимых опухолей индол-3-карбинола дает возможность применять Индинол Форто при узловых формах ФКМ.

Известные механизмы действия Индинола Форто указывают на его онкопротективный эффект. Это является актуальным, т. к. мастопатия является фактором риска развития рака молочной железы.



Поступила / Received 30.08.2019  
Отрецензирована / Review 10.09.2019  
Принята в печать / Accepted 11.09.2019

## Список литературы

1. Керчелаева С.Б., Сметник А.А., Беспалов В.Г. Мастопатия и профилактика рака молочной железы как междисциплинарная проблема. *РМЖ. Мать и дитя*. 2016;(15):1018-1025. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mastopatiya\\_i\\_profilaktika\\_raka\\_molochnoy\\_ghelezy\\_kak\\_meghdisciplinarnaya\\_problema/](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mastopatiya_i_profilaktika_raka_molochnoy_ghelezy_kak_meghdisciplinarnaya_problema/)
2. Ziegler R.G. Epidemiologic studies of estrogen metabolism and breast cancer. *Steroids*. 2015;99 (Pt A):67-75. doi: 10.1016/j.steroids.2015.02.015.
3. Киселев В.И., Сметник В.П., Сутурин Л.В., Селиванов С.П., Рудакова Е.Б., Рахматулина И.Р., Андреева Е.Н., Фадеева Н.И., Хасанов Р.Ш., Кулагина Н.В., Рожкова Н.И., Артымук Н.В., Гависова А.А., Муйжнек Е.Л., Кузнецов И.Н., Друх В.М. Индолкарбинол – метод мультитаргетной терапии при циклической масталгии. *Акушерство и гинекология*. 2013;(7):56-62. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Indolkarbinol-Indinol-Forto-metod-multitargetnoi-terapii-pri-ciklicheskoj-mastodinii.html>
4. Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Овчинникова О.А., Алешикова О.И., Моцкобили Т.А., Кузнецов И.Н. Уровень баланса эстрогеновых метаболитов при раке молочной железы и пути его коррекции. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015;11(3):22-29. doi: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-22-29.

## References

1. Kerchelaeva S.B., Smetnik A.A., Bespalov V.G. Mastopathy and breast cancer prevention as interdisciplinary problem. *RMGH. Mat' i ditya = RMJ*. 2016;(15):1018–1025. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mastopatiya\\_i\\_profilaktika\\_raka\\_molochnoy\\_ghelezy\\_kak\\_meghdisciplinarnaya\\_problema/](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mastopatiya_i_profilaktika_raka_molochnoy_ghelezy_kak_meghdisciplinarnaya_problema/)
2. Ziegler R.G. Epidemiologic studies of estrogen metabolism and breast cancer. *Steroids*. 2015;99(Pt A):67-75. doi: 10.1016/j.steroids.2015.02.015.
3. Kiselev V.I., Smetnik V.P., Suturina L.V., Selivanov S.P., Rudakova E.B., Rakhmatullina I.R., Andreyeva E.N., Fadeyeva N.I., Khasanov R.Sh., Kulagina N.V., Rozhkova N.I., Artymuk N.V., Gavisova A.A., Muizhnek E.L., Kuznetsov I.N., Drukh V.M. Indole carbinol (Indinol Forto) is a multitargeted therapy option for cyclic mastodynia. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2013;(7):56-62. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Indolkarbinol-Indinol-Forto-metod-multitargetnoi-terapii-pri-ciklicheskoi-mastodii.html>
4. Ashrafyan L.A., Babaeva N.A., Antonova I.B., Ovchinnikova O.A., Aleshikova O.I., Motskobili T.A., Kuznetsov I.N. The balance of estrogen metabolites in breast cancer and the ways of its correction. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system*. 2015;11(3):22-29. (In Russ.) doi: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-22-29.

### Информация об авторе:

**Хияева Виктория Аркадьевна**, врач-онколог отделения патологии молочной железы, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ассистент кафедры онкологии и пластической хирургии, Академия постдипломного образования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар д. 28; e-mail: xva85@mail.ru

### Information about the author:

**Viktoriya A. Khiyaeva**, Oncologist, Breast Pathology Departments, Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 4, Akademika Oparina St., Moscow, Russia; Teaching Assistant, Department of Oncology and Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education; Federal State Budget Institution «Federal Research Clinical Centre for Specialized Healthcare and Medical Technology of the Federal Medical Biological Agency»; 28, Orekhovyy Bul., Moscow, 115682, Russia; e-mail: xva85@mail.ru

## Опыт применения сертаконазола у беременных с вульвовагинальным кандидозом

**С.А. Гаспарян**<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0001-8284-8117, e-mail: prof-gasp55@yandex.ru

**А.А. Хажбиев**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-4063-5479, e-mail: Mr. Khazhbiev@mail.ru

**В.В. Рыжков**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-3782-6434, e-mail: stavrisk@yandex.ru

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

<sup>2</sup> Городская больница города Невинномысска; 357112, Россия, Ставропольский край, Невинномысск, ул. Павлова, д. 5

### Резюме

**Цель исследования.** Оценка клинической эффективности препарата сертаконазол в терапии острого вульвовагинального кандидоза (ВВК) у беременных, родоразрешенных операцией «кесарево сечение».

**Материал и методы.** В исследование включено 136 беременных. В лечении использовали по 1 свече сертаконазола 300 мг однократно. Эффективность оценивалась через 7 и 28 дней.

**Результаты.** У 74,0% беременных выявлен ВВК. После лечения сертаконазолом положительную динамику отмечали 91,9% пациенток, у которых к третьим суткам исчезли клинические проявления заболевания. Культуральное исследование выявило нормализацию влагалищного биотопа у 97,1% беременных. Наш опыт показал эффективность препарата, отсутствие нежелательных явлений и хорошую комплаентность в связи с простотой использования и быстрым достижением лечебного эффекта у беременных в течение всей беременности.

**Ключевые слова:** сертаконазол, вульвовагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз, профилактика и лечение, резистентность

**Для цитирования:** Гаспарян С.А., Хажбиев А.А., Рыжков В.В. Опыт применения сертаконазола у беременных с вульвовагинальным кандидозом. *Медицинский совет.* 2019;(13):160-165. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-160-165.

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

## Experience with sertaconazole in pregnant women with vulvo-vaginal candidiasis

**Susanna A. Gasparyan**<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0001-8284-8117, e-mail: prof-gasp55@yandex.ru

**Astemir A. Khazhbiev**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-4063-5479, e-mail: Mr. Khazhbiev@mail.ru

**Valery V. Ryzhkov**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-3782-6434, e-mail: stavrisk@yandex.ru

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University; 310, Mira street, Stavropol, 355017, Russia

<sup>2</sup> Nevinnomyssk City Hospital; 5, Pavlova str., Nevinnomyssk, Stavropol Territory, 357112, Russia

### Abstract

**Objective.** To evaluate the clinical efficacy of sertaconazole in the treatment of acute vulvo-vaginal candidiasis (VVC) in pregnant women with caesarean section.

**Subject and methods.** The study included 136 pregnant women. In the treatment, 1 candle of sertaconazole 300 mg once was used. Efficacy was evaluated after 7 and 28 days.

**Results.** At 74.0% of pregnant women identified VVC. After treatment with sertaconazole, positive dynamics was observed in 91.9% of patients, in whom clinical manifestations of the disease disappeared by the third day. Culture testing revealed a normalization of the vaginal biotope at 97.1% of pregnant women. Our experience has shown the effectiveness of the drug, the absence of adverse events and good compliance due to the ease of use and rapid achievement of the therapeutic effect in pregnant women throughout pregnancy.

**Keywords:** sertaconazole, vulvo-vaginal candidiasis, bacterial vaginosis, prevention and treatment, resistance.

**For citation:** Gasparyan S.A., Khazhbiev A.A., Ryzhkov V.V. Experience with sertaconazole in pregnant women with vulvo-vaginal candidiasis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(13):160-165. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-160-165.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Современная структура акушерско-гинекологической заболеваемости свидетельствует, что лидирующие позиции по-прежнему занимают вагинальные инфекции. В организме человека около 100 трлн одноклеточных

микроорганизмов, 500 видов бактерий, которые находятся в состоянии органического симбиоза с хозяином, и это равновесие помогает им взаимно выживать. Любой сдвиг в ту или иную сторону, обусловленный ростом облигатных бактерий и грибов, приводит к нарушению экосистемы влагалища – бактериальному вагинозу (БВ) [1].

Известно, что в этиологии БВ преобладают микробные ассоциации, в состав которых входят вирусы и другие возбудители, передающиеся половым путем. Это приводит к утяжелению клинических проявлений, ее стертости, хроническому рецидивирующему течению, осложнениям при наступлении беременности, сложности подбора медикаментозного лечения и в конечном итоге к снижению качества жизни женщины [2].

ВБК на территории РФ занимает второе место среди всех инфекционных поражений влагалища [3]. В США и европейских странах ежегодно регистрируется до 13 млн случаев этого заболевания. Аналогичная ситуация прослеживается и в других экономически развитых странах. В азиатских, африканских и латиноамериканских государствах уровень заболеваемости в несколько раз выше, чем в европейских [4, 5].

Возбудителей ВБК – грибов рода *Candida* – насчитывается свыше 180 видов. Они представляют нормальную микрофлору влагалища, относясь к условно-патогенным микроорганизмам.

Среди грибов рода *Candida*, приводящих к развитию ВБК, следует упомянуть: *Candida albicans* – доминирующий возбудитель (90–95%); *Candida non-albicans* (чаще – *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, реже – *C. lipolytica*, *C. rugosa*, *C. norvegensis*, *C. famata*, *C. zeylanoides*), выделяемых, как правило, при возникновении рецидивирующего ВБК, сахарного диабета, ВИЧ-инфекциях и постменопаузе; *Candida spp.* – условно-патогенный микроорганизм, относящийся к факультативным анаэробам, обладающий тропизмом к тем тканям, которые богаты гликогеном (слизистая оболочка влагалища).

В течение последнего десятилетия распространенность ВБК, связанная с *Candida* (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и т.д.), практически двукратно увеличилась [5]. Отмечается возрастающая резистентность *C. albicans* и *non-albicans* к большинству лекарственных препаратов, которыми пользуются больные, что диктует необходимость поиска новых эффективных средств терапии.

Патогенез заболевания отличается сложностью и недостаточной изученностью. Особенности течения заболевания связаны с состоянием макроорганизма, его восприимчивостью к воздействию грибов рода *Candida* и возможной мобилизацией защитных и адаптивных механизмов. Кандидозный вульвовагинит чаще возникает у женщин, имеющих ослабленную иммунную систему, обусловленную экстрагенитальными заболеваниями, что приводит к снижению естественных защитных сил организма, нарушению нормального биоценоза влагалища [6].

Особенности патогенеза ВБК обусловлены многочисленными экзогенными и эндогенными факторами. Экзогенные факторы чаще представлены механическим и химическим повреждением, повышенной влажностью и температурой, возможным применением антибиотиков, кортикостероидов, цитостатиков, комбинированных оральных контрацептивов и антидиабетических средств. Эндогенные факторы связаны с приобретенным

и врожденным снижением иммунных свойств организма, детским и пожилым возрастом, нарушениями обмена веществ (от углеводного до белкового и жирового), эндокринными заболеваниями, железодефицитными состояниями, гиповитаминозами (недостаток пиридоксина, рибофлавина, никотиновой или аскорбиновой кислоты), заболеваниями желудочно-кишечного тракта, беременностью, воспалительными заболеваниями женских половых органов. Все это приводит к снижению защитных сил организма и повышению вирулентности и патогенности штаммов грибов рода *Candida* [3, 5, 6].

Выявлена зависимость между перенесенным ВБК в конце 3-го триместра беременности и увеличением риска преждевременных родов. Возможно, имеет место срыв адаптивно-компенсаторных механизмов защиты, приводящий к снижению барьерной функции слизистой оболочки влагалища [6]. Инфицирование начинается с вульвовагинита и цервицита, приводит к поражению амниотической жидкости и эпителия околоплодного пространства. Вследствие этого развивается мембранит, амнионит хориальной пластинки, что приводит к самопроизвольным выкидышам, преждевременному разрыву плодных оболочек, преждевременным родам, рождению маловесных детей [7, 8].

ВБК у беременных и рожениц может приводить как к внутриутробному, так и постнатальному инфицированию новорожденного [8–10]. Рост заболеваемости кандидозом среди новорожденных, по данным разных авторов, составляет 2,0–15,6% в течение последних 20 лет [3, 9, 10].

При проведении микробиологических исследований в нижнем отделе урогенитального тракта беременных, относящихся к высокому риску, связанному с реализацией преждевременных родов, наблюдалось сходство видового состава микрофлоры в мочеполовых путях женщин и микроорганизмах, выделенных у новорожденных детей [10].

Потенциальный риск преждевременных родов при грибковой инвазии нижнего отдела урогенитальной системы женщины, возможность последующего поражения нижнего полюса плодных мембран и высокая инфекционная заболеваемость новорожденных диктуют необходимость поиска новых возможностей, связанных с профилактикой и терапией ВБК.

Бурное развитие фармакологической индустрии, большой выбор антимикотических препаратов не привели к снижению заболеваемости ВБК и связанных с этим проблем беременности. При подборе лечения необходимо учитывать особенности этиологии, патогенеза, тяжести клинических проявлений. Эрадикация возбудителя должна быть основным лечебным мероприятием, по завершении которого необходимо заниматься профилактикой рецидивов и коррекцией локальных и общих предрасполагающих факторов [5, 10].

Основой современной терапии ВБК являются антимикотические препараты – производные имидазола, эффективность которых составляет около 92%, тогда как применение препаратов полиенового ряда является

менее эффективным (80%) [5]. Особое место среди противогрибковых препаратов, представленных российскими и зарубежными производителями, занимают производные азола. К препаратам первой линии относится флуконазол, являющийся триазольным соединением, избирательно действующий на клетку гриба [3]. Данные литературы последних лет свидетельствуют о нарастающей резистентности штаммов грибов рода *Candida* к воздействию флуконазола [5, 6, 9, 10].

Устойчивость, связанная с противогрибковыми препаратами, проявляется по-разному. Чувствительность к антимикотику зависит от рода и штамма возбудителя [6]. Некоторые возбудители могут производить существенную смену фенотипа колоний и клеток, что может приводить к устойчивости сразу ряда противогрибковых соединений, так называемой перекрестной резистентности [5, 6, 9, 10].

Группа исследователей (Ferrer Group Research Centre, Испания) по результатам исследований *in vitro* сделала вывод о существовании синергизма среди некоторых антимикотических препаратов, что способствовало преодолению проблемы перекрестной резистентности. Авторы разработали вещество, состоящее из двух синергичных классов в одной молекуле 1-(2-арил-2-замещенную-этил) азоловой и бензотиофеновой группы. Выявлено химическое сходство между бензотиофеновой группой и триптофаном, позволившее встраиваться в мембрану гриба с замещением молекулы триптофана. Это приводило к повышению проницаемости и перфорированию ее, а также усиливало фунгицидный эффект [9].

Это вещество легло в основу создания сертаконазола (ТН Залаин®), который стал первым в мире двойным противогрибковым препаратом, производным имидазола и бензотиофена, обладающим как фунгистатическим, так и фунгицидным действием. Принцип механизма действия заключается в угнетении синтеза эргостерола и увеличении проницаемости клеточной мембраны гриба, приводящей к лизису клетки.

Сертаконазол характеризуется обширным спектром действия. Препарат проявляет активность по отношению к дрожжевым грибам (*Candida albicans*, *C. pseudotropicalis*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. neoformans*), filamentным грибам-оппортунистам (*Scopulariopsis*, *Acremonium*, *Aspergillus*, *Altermania* и *Fusarium*), грамположительным (стафилококкам и стрептококкам, *L. monocytogenes*) и грамотрицательным бактериям (*E. faecium*, *Corynebacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *E. faecalis*, *P. acnes*), представителям рода *Trichomonas* [3, 5, 6]. В отличие от других антимикотических препаратов величина минимальной фунгицидной концентрации (МФК) сертаконазола очень сходна с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК). Высокий уровень клинической эффективности Залаина доказан европейскими и российскими исследованиями, в том числе двойными слепыми рандомизированными [3, 5, 6].

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности препарата сертаконазол в терапии острого кандидозного вульвовагинита у беременных

2–3 триместра, родоразрешенных операцией «кесарево сечение».

Критерии включения: наличие острого ВВК у беременных с рубцом на матке, длительность заболевания не более 4 нед., наличие клинических симптомов (чувство жжения, зуд, бели, неприятный запах), подтвержденные результатами микроскопического и микробиологического исследований. Все беременные были включены в исследование по обращаемости.

Критерии исключения: терапия противогрибковыми средствами на момент обращения, аллергия на компоненты препарата.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в исследование было включено 136 беременных во 2–3 триместре. Проводилась ультразвуковая оценка состояния шейки матки, внутриутробного плода с использованием абдоминального и вагинального датчиков. У всех беременных проводили гинекологический осмотр, микроскопическое исследование влагалищного отделяемого в нативных и окрашенных препаратах (по Граму), бактериологические и микологические исследования – посев вагинального отделяемого для определения родовой и видовой принадлежности возбудителя, а также степени колонизации в КОЕ/мл.

Для лечения острого вагинального кандидоза при беременности использовали по 1 свече сертаконазола (Залаин®) 300 мг однократно.

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За период наблюдения вагинальный кандидоз был выявлен в возрастной группе 18–39 лет. Течение настоящей беременности у обследованных осложнилось вульвовагинитом смешанной этиологии (74,0 ± 3,1%), хронической фетоплацентарной недостаточностью (52,0 ± 3,1%), анемией различной степени тяжести (34,0 ± 3,3%), преэклампсией (24,3 ± 3,5%), инфекцией мочевыделительной системы (28,0 ± 3,1%), гестационным пиелонефритом (23,0 ± 3,5%), ожирением (12,0 ± 2,7%), многоводием (6,3 ± 1,8%), гестационным сахарным диабетом (6,1 ± 1,7%). Каждое из перечисленных осложнений беременности являлось фоном для развития ВВК, а также способствовало возможному прогрессированию и хронизации процесса, снижению эффективности антимикотической терапии.

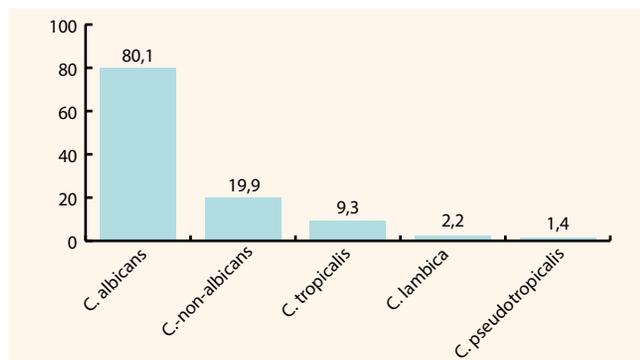
При первичном обследовании практически все беременные жаловались на наличие обильных или умеренных белей (92%). Зуд и раздражение наружных половых органов беспокоили 64% женщин.

Обсемененность спорами *Candida* влагалищного содержимого у обследованных составила 92,80 ± 1,95%. Бактериологический посев влагалищного отделяемого производили на среду Сабуро. При кандидозной моноинфекции видовое разнообразие распределилось следу-

ющим образом: *C. albicans* –  $80,1 \pm 3,0\%$ , *C.-non-albicans* –  $19,9 \pm 3,0\%$ , среди которых *C. tropicalis* обнаружили у  $9,3 \pm 2,4\%$  женщин, *C. lambica* – у  $2,2 \pm 1,3\%$ , *C. pseudotropicalis* – у  $1,40 \pm 1,1\%$  (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Частота выделения грибов рода *Candida* при бактериологическом исследовании

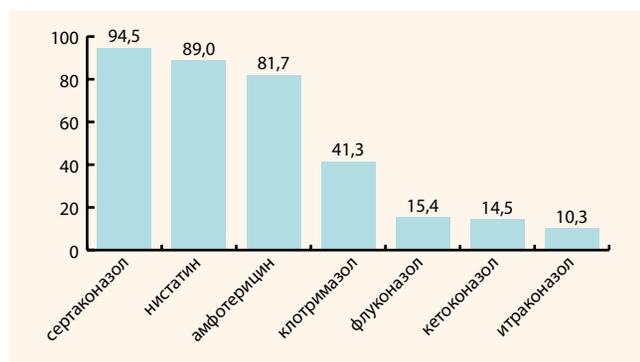
● **Figure 1.** Frequency of isolation of *Candida* fungi in bacteriological research



Определение чувствительности к антимикотическим препаратам позволило выявить следующее. *C. albicans* оказалась наиболее чувствительной к сертраконазолу –  $94,5 \pm 3,1\%$ , нистатину –  $89,0 \pm 2,3\%$ , амфотерицину –  $81,7 \pm 2,9\%$ , клотримазолу –  $41,3 \pm 3,8\%$ , к флуконазолу чувствительность оказалась значительно ниже –  $15,4 \pm 3,4\%$ , кетоконазолу –  $14,5 \pm 2,8\%$ , итраконазолу –  $10,3 \pm 2,7\%$ . Чувствительность *C.-non-albicans* к вышеперечисленным препаратам не превышала 20% (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Чувствительность грибов рода *Candida* к антимикотическим препаратам

● **Figure 2.** Sensitivity of *Candida* fungi to antimicrobial agents



После лечения Залаином положительную динамику заметили практически все пациентки – 125 (91,9%), кото-

рые уже на третьи сутки отмечали исчезновение субъективных симптомов заболевания. Остальных беременных (9,1%) бели продолжали беспокоить. На 7-й день при вагинальном осмотре наличие белей послужило поводом для назначения повторного курса терапии.

Микроскопический и бактериологический контроль вагинального отделяемого проводился по окончании лечения. К этому времени клинических проявлений кандидоза не было ни у одной больной. При бактериоскопии пейзаж влагалищного мазка нормализовался у всех беременных, отмечено снижение количества лейкоцитов до 10–15 в поле зрения, отсутствие грибов рода *Candida*. Культуральное исследование выявило нормализацию влагалищного биотопа у 132 (97,1%) беременных, у 4 были обнаружены споры грибов рода *Candida* и условно-патогенная микрофлора в клинически незначимом количестве.

Все больные хорошо переносили лечение препаратом сертраконазол.

Беременные были родоразрешены в сроках от 37,5 до 40,3 нед. беременности. Роды через естественные родовые пути – у 99 (72,8%) женщин, кесарево сечение – у 37 (27,2%).

У всех женщин, родоразрешенных операцией «кесарево сечение», авторами использован объемный непрерывный шов с крестообразным ходом нити при зашивании раны нижнего сегмента матки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных современной литературы свидетельствует об актуальности проблемы ВВК. Несмотря на большое количество методов лечения, заболеваемость ВВК не имеет тенденции к снижению, что диктует необходимость поиска препаратов, обладающих высокой фармакологической активностью и отвечающих требованиям к лекарственным средствам, применяемым у беременных.

Препаратом выбора для локального лечения острого вагинального кандидоза у беременных во 2–3 триместре можно считать Залаин®. Отсутствие системной абсорбции при интравагинальном его применении минимизирует риск побочных эффектов. В связи с простотой и удобством использования, минимальной частотой резистентности к сертраконазолу препарат можно использовать для лечения ВВК во время беременности.



Поступила / Received 12.08.2019  
Отрецензирована / Review 23.08.2019  
Отрецензирована / Review 26.08.2019  
Отрецензирована / Review 06.09.2019  
Принята в печать / Accepted 09.09.2019

## Список литературы

1. Прилепская В.Н., Мирзабалаева А.К., Кира Е.Ф., Гомберг М.А., Аполихина И.А., Байрамова Г.Р. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщины.

Федеральные клинические рекомендации. М., 2013. Режим доступа: <https://docplayer.ru/26676497-Federalnye-klinicheskie-rekomendacii-diagnostika-i-lechenie-zabolevaniy-soprovozhdayushchih-sya-patologicheskimi->

vydeleniyami-iz-polovoyh-putey-zhenshchin.html.

2. Рыжков В.В., Хажбиев А.А. Профилактика гнойно-септических осложнений после операции кесарево сечение. *Таврический*

медико-биологический вестник.

2017;20(2):190-197. Режим доступа: <http://ma.cfuv.ru/docs/235847/%D0%A2.20%20%E2%84%962v2%202017.pdf>.

3. Кокоева Д.Н., Меджидова М.К., Домова Н.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Профилактика преждевременных родов у беременных с вагинальным кандидозом. *Медицинский совет*. 2019;(7):52-56. doi: 10.21518/2079-701X-2019-7-52-56.
4. Vulvovaginal candidosis. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-12):61-63. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/r5912.pdf>.
5. Вознесенская Н.В., Харитонов В.М., Бурганова Р.Ф., Истомина Н.С., Саакян К.Г. Сертаконазол (залаин) в лечении вульвовагинального кандидоза у беременных. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2013;(2):36-39. Режим доступа: <https://www.old.ulsu.ru/images/stories/antipoviv/ulsu2013/2-2013.pdf>.
6. Grigsby P.L., Novy M.J., Adams Waldorf K.M., Sadowsky D.W., Gravett M.G. Choriodecidual inflammation: a harbinger of the preterm labor syndrome. *Reprod Sci*. 2010;17(1):85-94. doi: 10.1177/1933719109348025.
7. 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;59(7):429-35. doi: 10.1111/myc.12490.
8. Tellapragada C., Eshwara V.K., Bhat P., Kamath A., Aletty S., Mukhopadhyay C. Screening of vulvo-
9. vaginal infections during pregnancy in resource constrained settings: Implications on preterm delivery. *J Infect Public Health*. 2017;10(4):431-437. doi: 10.1016/j.jiph.2016.06.003.
10. 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. *BIOG*. 2018;125(12):1550-1556. doi: 10.1111/1471-0528.15293.

## References

1. Prilepskaya V.N., Mirzabalayeva A.K., Kira E.F., Gomberg M.A., Apolikhina I.A., Bayramova G.R. Diagnostics and treatment of diseases accompanied by pathological excretions from the female genital tract. Federal clinical recommendations. M., 2013.] (In Russ.) Available at: <https://docplayer.ru/26676497-Federalnye-klinicheskie-rekomendacii-diaagnostika-i-lechenie-zabolevaniy-soprovozhdayushchih-sya-patologicheskimi-vydeleniyami-iz-polovoyh-putey-zhenshchin.html>.
2. Ryzhkov V.V., Khazhbiev A.A. Prevention of purulent-septic complications after cesarean section. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2017;20(2):190-197. (In Russ.) Available at: <http://ma.cfuv.ru/docs/235847/%D0%A2.20%20%E2%84%962v2%202017.pdf>.
3. Kokoeva D.N., Medzhidova M.K., Lomova N.A., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. Prevention of premature birth in pregnant women with vaginal candidiasis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(7):52-57. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-7-52-56.
4. Vulvovaginal candidosis. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-12):61-63. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/r5912.pdf>.
5. Vosnesenskaya N.V., Charitonov V.M., Burganova R.F., Istomina N.S., Saakyan K.G. Serataconazol (zalaïn) in the treatment of vaginal candida during pregnancy. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2013;(2):36-39. (In Russ.) Available at: <https://www.old.ulsu.ru/images/stories/antipoviv/ulsu2013/2-2013.pdf>.
6. Grigsby P.L., Novy M.J., Adams Waldorf K.M., Sadowsky D.W., Gravett M.G. Choriodecidual inflammation: a harbinger of the preterm labor syndrome. *Reprod Sci*. 2010;17(1):85-94. doi: 10.1177/1933719109348025.
7. 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;59(7):429-35. doi: 10.1111/myc.12490.
8. 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;10(4):431-437. doi: 10.1016/j.jiph.2016.06.003.
9. 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. *BIOG*. 2018;125(12):1550-1556. doi: 10.1111/1471-0528.15293.
10. Velemínský M. Jr., Prádná J., Velemínský M. Sr., Tosner J. Relationship of amniotic-type placenta inflammation to PROM, PROM and risk of early onset neonatal sepsis. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29(4):447-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18766145>.

## Информация об авторах:

**Гаспарян Сусанна Арташеговна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; e-mail: [prof-gasp55@yandex.ru](mailto:prof-gasp55@yandex.ru)

**Хажбиев Астемир Андемирович**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач акушер-гинеколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Городская больница города Невинномысска»; 357112, Россия, Ставропольский край, Невинномысск, ул. Павлова, д. 5; e-mail: [Mr.Khazhbiev@mail.ru](mailto:Mr.Khazhbiev@mail.ru)

**Рыжков Валерий Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; e-mail: [stavrisk@yandex.ru](mailto:stavrisk@yandex.ru)

## Information about the authors:

**Susanna A. Gasparyan**, Dr of Sci. (Med), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira street, Stavropol, 355017, Russia; e-mail: [prof-gasp55@yandex.ru](mailto:prof-gasp55@yandex.ru)

**Astemir A. Khazhbiev**, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Additional Professional Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira street, Stavropol, 355017, Russia; obstetrician-gynecologist, State Budgetary Healthcare Institution of the Stavropol Territory «Nevinnomyssk City Hospital»; 5, Pavlova str., Nevinnomyssk, Stavropol Territory, 357112, Russia; e-mail: [Mr.Khazhbiev@mail.ru](mailto:Mr.Khazhbiev@mail.ru)

**Valery V. Ryzhkov**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira street, Stavropol, 355017, Russia; e-mail: [stavrisk@yandex.ru](mailto:stavrisk@yandex.ru)

# Генитальные вирусные инфекции в клинической практике: эффективность комплексной терапии

**Н.М. Назарова**✉, ORCID: 0000-0001-9499-7654, e-mail: grab2@yandex.ru

**Д.И. Аттоева**, e-mail: Attoevadjamilya@gmail.com

**Э.Р. Довлетханова**, ORCID: 0000-0003-2835-6685, e-mail: eldoc@mail.ru

**В.Н. Прилепская**, ORCID: 0000-0003-3993-7629, e-mail: VPrilepskaya@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

## Резюме

Рецидивирующий генитальный герпес и аногенитальные кондиломы отличаются по этиологическому фактору и клиническим проявлениям. Основными задачами, стоящими перед врачом-гинекологом, являются максимальное возможное удлинение периода ремиссии и снижение частоты рецидивов кондилом. Представлен анализ эффективности и безопасности применения комплексной терапии рецидивирующего генитального герпеса и аногенитальных (венерических) бородавок.

**Ключевые слова:** генитальный герпес, рецидивирующий генитальный герпес, аногенитальные кондиломы, остроконечные кондиломы, инозин пранобекс

**Для цитирования:** Назарова Н.М., Аттоева Д.И., Довлетханова Э.Р., Прилепская В.Н. Генитальные вирусные инфекции в клинической практике: эффективность комплексной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(13):166-171. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-166-171.

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

# Genital viral infections in clinical practice: effectiveness of complex treatment

**Niso M. Nazarova**✉, ORCID: 0000-0001-9499-7654, e-mail: grab2@yandex.ru

**Dzhamilya I. Attoeva**, e-mail: Attoevadjamilya@gmail.com

**El'mira R. Dovletkhanova**, ORCID: 0000-0003-2835-6685, e-mail: eldoc@mail.ru

**Vera N. Prilepskaya**, ORCID: 0000-0003-3993-7629, e-mail: VPrilepskaya@mail.ru

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia

## Abstract

Recurrent genital herpes and anogenital warts differ in etiological factor and clinical presentation. The main objectives afflicting the gynecologist are to lengthen the period of remission as long as practicable and reduce recurrence rates of genital warts. The article presents the analysis of the effectiveness and safety of the complex therapy for recurrent genital herpes and anogenital (venereal) warts.

**Keywords:** genital herpes, recurrent genital herpes, anogenital warts, genital warts, inosine pranobex

**For citation:** Nazarova N.M., Attoeva D.I., Dovletkhanova E.R., Prilepskaya V.N. Genital viral infections in clinical practice: effectiveness of complex treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):166-171. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-166-171.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Генитальные вирусные инфекции – генитальный герпес и аногенитальные (венерические) бородавки – наиболее распространены среди молодых женщин. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, более 417 млн человек в мире инфицированы вирусом простого герпеса второго типа (ВПГ-2). До недавнего времени ВПГ-2 играл роль главного этиологического фактора в развитии генитального герпеса [1]. Однако в настоящее время считается, что ВПГ-1 вызывает 50% случаев первичного генитального герпеса, и у молодых женщин 18–20 лет он преобладает

над ВПГ-2 [2]. Актуальность терапии рецидивирующего генитального герпеса определяется также его неблагоприятным воздействием на беременность и развитие плода. По некоторым данным, рецидивирующий генитальный герпес является причиной невынашивания беременности и наступления преждевременных родов (20%), внутриутробного инфицирования плода (20%), развития атипичной пневмонии на первом году жизни ребенка (30%), дыхательной недостаточности (12%).

Считается, что 80% сексуально активных молодых людей в течение жизни будут хотя бы раз инфицированы ВПЧ [3, 4]. Частота встречаемости (повторные и новые

случаи) одного из проявлений ВПЧ-инфекции – аногенитальных кондилом – составляет 194,5 на 100 000 населения в год. Аногенитальные кондиломы – высококонтагиозное заболевание, причиняющее значительные психоэмоциональные страдания пациентам и требующее больших финансовых затрат на лечение в связи с высокой частотой рецидивирования. Пациентки отмечают снижение качества жизни – депрессию, повышенную тревожность и чувство вины, снижение самооценки и либидо, страх по поводу возможных проблем с осуществлением репродуктивных планов, канцерофобию.

Генитальный герпес может проявляться клинически типичными и атипичными формами. Классическая картина заболевания, характеризующаяся полиморфизмом высыпаний, как правило, не вызывает затруднений в диагностике, однако атипичные формы генитального герпеса (одиночная, язва/эрозия/везикула, трещины в области вульвы или перианальной области, эритема без образования пузырьков, пустулезные элементы, геморрагические везикулы, изолированная дизурия и др.) требуют проведения подтверждающих лабораторных тестов [2].

Клинические проявления папилломавирусной инфекции (ПВИ) гениталий достаточно вариабельны. В настоящее время выделяют экзофитные (остроконечные кондиломы, поражения в виде папул и др.) и эндофитные (плоская кондилома шейки матки), обусловленные различными генотипами ВПЧ [3]. Экзофитные аногенитальные кондиломы являются проявлением клинической формы (т. е. видимой невооруженным глазом) папилломавирусной инфекции (ПВИ). Плоские кондиломы шейки матки относятся к субклинической форме ВПЧ-инфекции – они не видимы невооруженным глазом, часто бессимптомны, выявляются только при цитологическом/гистологическом исследовании. Кондиломы вызываются ВПЧ низкого онкогенного риска – в 93% случаев 6 и 11 типами [5], а также нередко 40, 42, 43, 44, 54, 55, 59, 61, 72, 81 типами. В 65–70% случаев экзофитные кондиломы выявляются одновременно у обоих половых партнеров. Наиболее часто кондиломы обнаруживаются у молодых женщин в возрасте 20–24 лет [5]. По данным метаанализа 43 исследований (5 247 человек с остроконечными кондиломами и 436 человек – группа контроля), ВПЧ выявлялся у 84,2% пациентов с остроконечными кондиломами и у 4,6% – в группе контроля. Частота встречаемости низкоонкогенных типов ВПЧ при остроконечных кондиломах составила: 6 тип – 54,9%, 11 тип – 41,1%, 40 тип – 2,7%, 42 тип – 2%. Другие типы ВПЧ у пациентов с остроконечными кондиломами не были выявлены. Таким образом, в 83% всех случаев причиной возникновения остроконечных кондилом являются ВПЧ 6/11 типов [6].

В большинстве случаев пациентки с остроконечными кондиломами предъявляют жалобы на наличие экзофитных образований в области наружных половых органов. Иногда встречаются жалобы на бели, зуд, чувство жжения и дискомфорта в области вульвы и влагалища, дизурические расстройства, кровотечение и боль при половом контакте. Однако факт наличия образований на половых органах причиняет выраженный психологический дис-

комфорт некоторым женщинам и препятствует их нормальной половой жизни. Диагностика аногенитальных кондилом основывается на визуальной оценке при осмотре и проведении расширенной кольпо-, вульво-, вагино- и аноскопии с высоким разрешением. По показаниям назначаются консультации смежных специалистов: дерматолога (при подозрении на кожное заболевание, не ассоциированное с ВПЧ), уролога (при внутриуретральной локализации процесса), проктолога (при наличии обширного поражения в анальной области), иммунолога (при наличии иммунодефицитных состояний и частом рецидивировании заболевания) [7, 8]. Показания для проведения биопсии экзофитной кондиломы включают: пигментированные образования, атипичные и/или рецидивирующие кондиломы, ухудшение клинической картины при лечении, трудности диагностики, изъязвления, некроз.

Терапия вирусных инфекций генитальной области является актуальной проблемой. В связи с рецидивирующим течением генитального герпеса, обусловленным пожизненной персистенцией вируса, основными задачами лечения заболевания являются уменьшение тяжести и продолжительности клинических проявлений инфекционного процесса и максимально возможное удлинение периода ремиссии. Согласно общемировой практике, при частоте рецидивов заболевания не более 6 раз в год проводится эпизодическая терапия аналогами нуклеозидов (ацикловиром, валацикловиром, фамцикловиром) в период обострения, при более частом рецидивировании – супрессивная терапия продолжительностью не менее 4–6 месяцев. Поскольку любое обострение аногенитальной герпетической инфекции связано с неблагоприятными изменениями иммунного статуса, при лечении рецидивирующих форм заболевания целесообразно применение иммунотерапии, включающей интерфероны или стимуляторы их эндогенного образования [8].

В настоящее время определено, что ВПГ индуцирует интерферон-независимый клеточный противовирусный ответ, который впоследствии исчезает во время начала экспрессии вирусных генов. В дополнение к противовирусным эффектам, проявляющимся на уровне клетки, интерфероны (ИФН-альфа, -бета, -гамма) модулируют множество иммунорегуляторных функций, включающих взаимодействия между клетками, например натуральных киллеров (НК-клеток) и Тh-клеток с клетками, зараженными вирусом. Эффективным подходом к лечению пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом является добавление в схемы лечения иммуностимулирующих препаратов с целью блокады репродукции вируса и предотвращения рецидивов заболевания.

Инозин пранобекс (Гроприносин) относится к группе иммуностимулирующих средств и представляет собой синтетическое комплексное производное пурина, обладающее двойным действием: неспецифическим противовирусным действием и иммуностимулирующей активностью. В ассоциированной ВОЗ международной анатомо-терапевтической-химической классификации лекарственных препаратов (АТХ) инозин пранобекс зарегистрирован в группе противовирусных препаратов для системного использования (J05AX05) [9]. Молекулярный механизм действия

инозина пранобекса связан с усилением подавленного вирусами синтеза матричной РНК (мРНК) лимфоцитов, что сопровождается подавлением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков. Кроме этого, он оказывает прямое противовирусное действие, угнетая синтез вирусов путем встраивания инозин-оротовой кислоты в полирибосомы пораженной вирусом клетки и нарушая присоединение адениловой кислоты к вирусной мРНК. Инозин пранобекс восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммунодепрессии, стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, оказывает стимулирующее влияние на активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, функции Т-хелперов и Т-супрессоров, повышает продукцию IgG, интерферона-гамма, интерлейкинов-2, -1, снижает образование провоспалительных цитокинов интерлейкинов-4, -10, потенцирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, а также повышает продукцию лимфоцитами, обладающими противовирусными свойствами, интерферона-альфа, интерферона-гамма [9]. Показания к применению Гропринозина включают вирусные инфекции, в их числе заболевания, вызванные ВПГ-1 и ВПГ-2, *Varicella zoster*, вирусом Эпштейна – Барр, цитомегаловирусами, заболевания, вызванные ВПЧ и др. You Y. и соавт. изучили влияние инозина пранобекса у пациенток с рецидивирующим генитальным герпесом на частоту развития рецидивов в последующем. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании приняли участие 144 пациента с рецидивирующим генитальным и 144 – с рецидивирующим лабиальным герпесом. Все пациенты были рандомизированы на получение инозина пранобекса (1 г x 4 р/сут) + ацикловир-плацебо и ацикловира (200 мг x 5 р/сут) + инозин пранобекс-плацебо. По шкале общих симптомов не было выявлено различий между группами на 3-й или 7-й день лечения у пациентов с лабиальным герпесом и на 3-й или 5-й день лечения у пациентов с генитальным герпесом. Частота рецидивов (в течение 3 месяцев после лечения) генитального герпеса была существенно ниже в группе пациентов, получавших инозин пранобекс и ацикловир-плацебо, в сравнении с группой пациентов, получавших ацикловир + инозин пранобекс-плацебо [10]. Однако даже комплексная терапия с использованием иммуномодуляторов не всегда позволяет избежать обострения заболевания и добиться нормализации иммунологических показателей у пациентов с генитальным герпесом. В связи с этим необходимо продолжать лечение в межрецидивный период с целью закрепления полученного терапевтического эффекта и коррекции остаточных иммунологических нарушений. Так, П.С. Русакевич и соавт. исследовали эффективность этапной терапии при лечении рецидивирующего генитального герпеса. В период ремиссии заболевания пациенткам рекомендовали применять Гропринозин по схеме. В отдельных случаях при активности герпетического процесса препарат применяли по 1 г три раза в день в течение 5–7 дней в виде монотерапии или в комбинации с противовирусными препаратами. Применение препарата способствовало нормализации иммунологических показателей у большинства пациенток (90,4%) [11].

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

К традиционным методам лечения экзофитных кондилом относятся крио-, электро-, радио- и лазерная деструкция, аргоноплазменная абляция, обработка очагов поражения химическими и цитотоксическими лекарственными препаратами, вызывающими цитолиз и некроз пораженной ткани [12–14]. Как и любые манипуляции, данные методы имеют свои недостатки – местные реакции, высокую частоту рецидивов, необходимость многократного повторения процедур. Локальная деструкция остроконечных кондилом не позволяет добиться полного излечения, так как направлена на удаление только видимых повреждений, в то время как в базальном слое может персистировать ВПЧ и в последующем вызвать рецидив заболевания. Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям, основным направлением в лечении папилломавирусной инфекции является деструкция клинических проявлений заболевания. Однако существующие на сегодняшний день методы терапии не всегда достаточно эффективны и не предотвращают развитие рецидивов, возникающих не только в связи с реинфицированием, но и вследствие реактивации процессов репликации вируса, выщепления его генома из хромосомы человека и перехода в активное состояние. Одним из наиболее значимых факторов риска рецидивирования ПВИ является снижение иммунной защиты организма. Результаты ряда исследований показали, что у лиц, инфицированных ВПЧ, отмечается снижение показателей Т-клеточного звена иммунитета, иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), количества клеток Лангерганса и иммунного ответа цервикальных лимфоцитов. Также возможно снижение функциональной активности NK-клеток и уровня основных сывороточных иммуноглобулинов, что является основанием для использования в комплексной терапии заболеваний, ассоциированных с ВПЧ иммунотропных препаратов.

По поводу лечения экзофитных кондилом мнение большинства исследователей однозначно складывается в пользу комбинированной терапии (*рис.*) [15]. Наиболее перспективным считается комплексный комбинированный метод терапии, когда локальное удаление кондилом проводится на фоне системного противовирусного лечения. При рецидивирующих остроконечных кондиломах препарат назначают по 2 таблетки 3 р/сут, либо в качестве монотерапии, или в комбинации с хирургическим лечением в течение 14–28 дней и далее с трехкратным повторением указанного курса с интервалом 1 мес. [16].

Об эффективности инозина пранобекса как в моно-, так и в составе комбинированной терапии у пациенток с заболеваниями, ассоциированными с ВПЧ-инфекцией, свидетельствуют многочисленные клинические исследования. Так, по данным А.Г. Кедровой и соавт., установлено, что при применении инозина пранобекса у женщин с поражениями шейки матки элиминация ВПЧ составила 98% [7]. Отмечено, что применение препарата в комбина-

ции с деструктивным лечением и при соблюдении полного курса терапии снижает риск рецидивов и малигнизации в 3 раза. А.Г. Кедрова и соавт. в исследовании, проведенном в 2005 году, отмечают, что через 6 мес. после проведенного лечения в группе пациентов, принимавших дополнительно инозин пранобекс, частота рецидивов составила 9,4%, а в группе, где применялась только деструкция, составила 28,1%. Таким образом, авторы сделали вывод, что при терапии препаратом инозин пранобекс значительно снижается риск развития рецидивов заболеваний, ассоциированных с ВПЧ. Результаты сравнительного исследования, включающего 128 женщин с

наличием ВПЧ 16-го и/или 18-го типа и цитологическим заключением LSIL, продемонстрировали не только необходимость проведения противовирусной терапии, но и соблюдение длительности курса, доказали преимущество 28-дневного курса над 14-дневным. Было установлено, что после 28-дневного курса ВПЧ не обнаруживался у 93,7% пациенток, после 14-дневного – у 78,0%, в группе контроля – у 43,6% пациенток. В исследовании, проведенном в 2016 г. А.Г. Кедровой и соавт., отмечено, что эффективность инозина пранобекса зависит от длительности курса и что 28-дневный режим позволяет достигать элиминации вируса у 72,4% больных в течение 6 мес.

- **Рисунок.** Тактика ведения больных с аногенитальными кондиломами
- **Figure.** Management of patients with anogenital warts

#### Классификация по МКБ-10

A63.0 – Аногенитальные бородавки

B97.7 – Папилломавирусы

D 26.0 – Другие доброкачественные новообразования шейки матки (плоская кондилома)

**Клинические проявления:** экзофитные и эндофитные разрастания на коже и слизистых оболочках наружных половых органов, уретры, влагалища, шейки матки и перианальной области, обусловленные вирусом папилломы человека (ВПЧ).

**Клинические разновидности аногенитальных бородавок:** остроконечные кондиломы, бородавки в виде папул, поражения в виде пятен, внутриэпителиальная неоплазия, бовеноидный папулез и болезнь Боуэна, гигантская кондилома Бушке – Левенштайна. На шейке матки чаще встречаются остроконечные и плоские кондиломы.

**Этиология** Вызываются ВПЧ низкого онкогенного риска, чаще всего 6 и 11 типами, а также 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 72, 81 типами. Путь передачи – половой.

**Диагностика** Гинекологический осмотр: в области наружных половых органов, перианальной области кондиломы видны невооруженным глазом.  
Для диагностики заболеваний шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, используются: цитологический, молекулярно-генетический (генотипирование ВПЧ), гистологический методы, расширенная кольпоскопия и вульвовагиноскопия, биопсия шейки матки (по показаниям).  
При расширенной кольпоскопии остроконечные кондиломы шейки матки выглядят как сосочковые образования, возвышающиеся над поверхностью шейки матки, на уксусной пробе визуализируются в виде нежного ацетобелого эпителия.  
Плоская кондилома шейки матки выявляется только при цитологическом и/или гистологическом исследовании.

**Материал для исследования** Соскобы с пораженных участков, слизистой оболочки уретры, влагалища, шейки матки для определения ВПЧ методом ПЦР в режиме реального времени.

#### Лечение

##### Монотерапия.

**Физиохирургические методы лечения:** электрокоагуляция; лазерная деструкция; радиохирургическая деструкция; криодеструкция. *Изолированная локальная деструкция остроконечных кондилом иногда не позволяет добиться полного излечения.*

##### Комбинированная терапия

деструкция очагов поражения в сочетании с системным применением препарата инозин пранобекс по 2 таблетки 3 р/сут на протяжении 14–28 дней, далее с трехкратным повторением указанного курса с интервалом в 1 мес.

**При рецидивировании клинических проявлений** рекомендуется повторная деструкция аногенитальных бородавок на фоне применения препарата инозин пранобекс по 2 таблетки 3 р/сут на протяжении 14–28 дней, далее с трехкратным повторением указанного курса с интервалом в 1 мес.

##### Обследование и лечение половых партнеров

Аногенитальные бородавки можно удалить хирургическим путем или с помощью крио-, лазеро-, радиоволновой терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, накопленный опыт применения препарата инозин пранобекс (Гроприносин) в комплексной терапии аногенитальных кондилом и рецидивирующего генитального герпеса позволяет повысить эффективность лечения, усиливая защитные механизмы иммунной систе-

мы и подавляя репликацию вируса. Целью применения данного препарата в первую очередь является снижение частоты рецидивов заболеваний и повышение качества жизни больных.



Поступила / Received 13.08.2019  
Отрецензирована / Review 04.09.2019  
Принята в печать / Accepted 09.09.2019

## Список литературы

1. Looker K.J., Magaret A.S., Turner K.M., Vickerman P., Gottlieb S.L., Newman L.M. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012. *PLoS One*. 2015;21(10):e114989. doi: 10.1371/journal.pone.0114989.
2. Ryder N., Jin F., McNulty A.M., Grulich A.E., Donovan B., Donovan B. Increasing role of herpes simplex virus type 1 in first-episode anogenital herpes in heterosexual women and younger men who have sex with men, 1992-2006. *Sex Transm Infect*. 2009 Oct;85(6):416-419. doi: 10.1136/sti.2008.033902.
3. Bosch F.X., Broker T.R., Forman D., Moscicki A.B., Gillison M.L., Doorbar J., Stern P.L., Stanley M., Arbyn M., Poljak M., Cuzick J., Castle P.E., Schiller J.T., Markowitz L.E., Fisher W.A., Canfell K., Denny L.A., Franco E.L., Steben M., Kane M.A., Schiffman M., Meijer C.J., Sankaranarayanan R., Castellsagué X., Kim J.J., Brotons M., Alemany L., Albero G., Diaz M., de Sanjosé S. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013;31(Suppl 7):H1-31. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.10.003.
4. Park I.U., Introcaso C., Dunne E.F. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2015;61(Suppl 8):849-855. doi: 10.1093/cid/civ813.
5. Fleider L.A., Tatti S.A., Suzuki A.V., Maldonado V.A., Diaz L.B., Chiesa I.J., Perez M.S. Human Papillomavirus Types Involved in External Genital Warts in a Group of Argentinian Women in Buenos Aires. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2016;20(4):365-366. doi: 10.1097/LGT.0000000000000249.
6. Wang H., Qiao Y.L. Human papillomavirus type-distribution in condylomata acuminata of mainland China: a meta-analysis. *Int J STD AIDS*. 2008;19(10):680-684. doi: 10.1258/ijisa.2008.008040.
7. Перламутров Ю.Н., Рахматулина М.Р., Соколовский Е.В., Чернова Н.И. (ред.). Федеральные клинические рекомендации по ведению больных аногенитальными (венерическими) бородавками. Москва, 2015. Режим доступа: [https://www.ismos.ru/guidelines/doc/anogenitalnye\\_borodavki.pdf](https://www.ismos.ru/guidelines/doc/anogenitalnye_borodavki.pdf).
8. Satterwhite C.L., Torrone E., Meites E., Dunne EF, Mahajan R, Ocfemia MC, Su J, Xu F, Weinstock H. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis*. 2013;40(3):187-93. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318286bb53.
9. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи уrogenитальной и перианальной локализации (систематический обзор литературы и метаанализ применения Инозина Пранобекса). *Гинекология*. 2009;11(5):22-33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20778830>.
10. You Y., Wang L., Li Y., Wang Q., Cao S., Tu Y., Li S., Bai L., Lu J., Wei Z., Chen W., Hao F. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. *The Journal of Dermatology*. 2015; 42 (6): 596-601. doi: 10.1111/1346-8138.12845.
11. Русакевич П.С., Гришанович Р.В. Системный функциональный подход к диагностике и лечению вирусных изменений цервикса. *Сибирский онкологический журнал*. 2011;(3): 22-28. Режим доступа: [http://onco.tnimg.ru/upload/zhurnal/soj\\_2011\\_3\\_22-28.pdf](http://onco.tnimg.ru/upload/zhurnal/soj_2011_3_22-28.pdf).
12. Bertolotti A., Dupin N., Bouscarat F., Milpied B., Derancourt C. Cryotherapy to treat anogenital warts in nonimmunocompromised adults: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Sep;77(3):518-526. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.012.
13. Grillo-Ardila C.F., Angel-Müller E., Salazar-Díaz L.C., Gaitán H.G., Ruiz-Parra A.I., Lethaby A. Imiquimod for anogenital warts in non-immunocompromised adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD010389. doi: 10.1002/14651858.CD010389.pub2.
14. Sharma N., Sharma S., Singhal C. A Comparative Study of Liquid Nitrogen Cryotherapy as Monotherapy versus in Combination with Podophyllin in the Treatment of Condyloma Acuminata. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(3):WC01-WC05. doi: 10.7860/JCDR/2017/237979339.
15. Прилепская В.Н., Новикова Е.П., Суламанидзе Л.А., Мзарелуа Г.М. Папилломавирусная инфекция. Возможности лечения и профилактики с применением инозина пранобекса. *Акушерство и гинекология*. 2013;(10):99-103. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Papillomavirusnaya-infekciya-Vozmozhnosti-lecheniya-i-profilaktiki-s-primeneniem-inozin-pranobeksa.html>.
16. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Филатова Г.А. Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения. *Гинекология*. 2018;20(3):5-11. doi: 10.26442/2079-5696\_2018.3.5-11.

## References

1. Looker K.J., Magaret A.S., Turner K.M., Vickerman P., Gottlieb S.L., Newman L.M. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012. *PLoS One*. 2015;21(10):e114989. doi: 10.1371/journal.pone.0114989.
2. Ryder N., Jin F., McNulty A.M., Grulich A.E., Donovan B., Donovan B. Increasing role of herpes simplex virus type 1 in first-episode anogenital herpes in heterosexual women and younger men who have sex with men, 1992-2006. *Sex Transm Infect*. 2009 Oct;85(6):416-419. doi: 10.1136/sti.2008.033902.
3. Bosch F.X., Broker T.R., Forman D., Moscicki A.B., Gillison M.L., Doorbar J., Stern P.L., Stanley M., Arbyn M., Poljak M., Cuzick J., Castle P.E., Schiller J.T., Markowitz L.E., Fisher W.A., Canfell K., Denny L.A., Franco E.L., Steben M., Kane M.A., Schiffman M., Meijer C.J., Sankaranarayanan R., Castellsagué X., Kim J.J., Brotons M., Alemany L., Albero G., Diaz M., de Sanjosé S. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013;31(Suppl 7):H1-31. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.10.003.
4. Park I.U., Introcaso C., Dunne E.F. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2015;61(Suppl 8):849-855. doi: 10.1093/cid/civ813.
5. Fleider L.A., Tatti S.A., Suzuki A.V., Maldonado V.A., Diaz L.B., Chiesa I.J., Perez M.S. Human Papillomavirus Types Involved in External Genital Warts in a Group of Argentinian Women in Buenos Aires. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2016;20(4):365-366. doi: 10.1097/LGT.0000000000000249.
6. Wang H., Qiao Y.L. Human papillomavirus type-distribution in condylomata acuminata of mainland China: a meta-analysis. *Int J STD AIDS*. 2008;19(10):680-684. doi: 10.1258/ijisa.2008.008040.
7. Perlamutrov Yu.N., Rakhmatulina M.R., Sokolovskiy E.V., Chernova N.I. (Ed.) *Federal clinical guidelines for the management of patients with anogenital (venereal) warts*. Moscow, 2015. (In Russ.) Available at: [https://www.ismos.ru/guidelines/doc/anogenitalnye\\_borodavki.pdf](https://www.ismos.ru/guidelines/doc/anogenitalnye_borodavki.pdf).
8. Satterwhite C.L., Torrone E., Meites E., Dunne EF, Mahajan R, Ocfemia MC, Su J, Xu F, Weinstock H. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis*. 2013;40(3):187-93. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318286bb53.
9. Eliseeva M.Yu., Mynbaev O.A. Adjunctive immunotherapy of HPV-associated lesions of the mucous membranes and skin of urogenital and perianal area (a systematic review and meta-analysis of the use of Inosine Pranobex). *Ginekologiya = Gynecology*. 2009;11(5):22-33. (in Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20778830>.
10. You Y., Wang L., Li Y., Wang Q., Cao S., Tu Y., Li S., Bai L., Lu J., Wei Z., Chen W., Hao F. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. *The Journal of Dermatology*. 2015; 42 (6): 596-601. doi: 10.1111/1346-8138.12845.
11. Rusakevich P.S., Grishanovich R.V. Systemic functional approach to diagnosis and treatment of virus-associated cervical lesions. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian journal of oncology*. 2011;(3):22-28. (In Russ.) Available at: [http://onco.tnimg.ru/upload/zhurnal/soj\\_2011\\_3\\_22-28.pdf](http://onco.tnimg.ru/upload/zhurnal/soj_2011_3_22-28.pdf).
12. Bertolotti A., Dupin N., Bouscarat F., Milpied B., Derancourt C. Cryotherapy to treat anogenital

- warts in nonimmunocompromised adults: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Sep;77(3):518-526. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.012.
13. Grillo-Ardila C.F., Angel-Müller E., Salazar-Díaz L.C., Gaitán H.G., Ruiz-Parra A.I., Lethaby A. Imiquimod for anogenital warts in non-immunocompromised adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD010389. doi: 10.1002/14651858.CD010389.pub2.
  14. Sharma N., Sharma S., Singhal C. A Comparative Study of Liquid Nitrogen Cryotherapy as Monotherapy versus in Combination with Podophyllin in the Treatment of Condyloma Acuminata. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(3):WC01–WC05. doi: 10.7860/JCDR/2017/23797.9339.
  15. Prilepskaya V.N., Novikova E.P., Sulamanidze L.A., Mzarelua G.M. Papillomavirus infection. Possibilities for the treatment and prevention with inosine pranobex. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2013;(10):99-103. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Papillomavirusnaya-infekciya-Vozmozhnosti-lecheniya-i-profilaktiki-s-primeneniem-inozin-pranobeksa.html>.
  16. Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I., Filatova G.A. Human papilloma virus: from understanding of immunopathogenesis to rational tactics of management. *Ginekologiya = Gynecology*. 2018;20(3):5–11. (In Russ.) doi: 10.26442/2079-5696\_2018.3.5-11.

### Информация об авторах:

**Назарова Нисо Мирзоевна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: grab2@yandex.ru

**Аттоева Джамиля Исмаиловна**, аспирант, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: Attoevadjamilya@gmail.com

**Довлетханова Эльмира Робертовна**, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: eldoc@mail.ru

**Прилепская Вера Николаевна**, д.м.н., профессор, заместитель директора, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: VPrilepskaya@mail.ru

### Information about the authors:

**Niso M. Nazarova**, Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, 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; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: grab2@yandex.ru

**Dzhamilya I. Attoeva**, a postgraduate student, 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; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: Attoevadjamilya@gmail.com

**El'mira R. Dovletkhanova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, 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; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: eldoc@mail.ru

**Vera N. Prilepskaya**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director, 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; 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia; e-mail: VPrilepskaya@mail.ru

## Тревога в гинекологии: три клинические ситуации

**Д.И. Бурчаков**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9081-9041, e-mail: dr.denis.burchakov@gmail.com

**Р.А. Чилова**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0001-6331-3109, e-mail: rtchilova@gmail.com

<sup>1</sup> Высшая медицинская школа; 107023, Россия, Москва, ул. Малая Семеновская, д. 3А, стр. 2, офис 410

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

### Резюме

Тофизопам – это анксиолитик, который допустимо применять в практике гинеколога. В данном обзоре рассмотрены три типичные клинические ситуации, в которых тревога женщины сказывается на ее соматическом состоянии, и врачу-гинекологу удалось ее скорректировать. Обсуждаются возможные сочетания тофизопам с гормональной терапией, а также его эффективность и безопасность.

**Ключевые слова:** тофизопам, предменструальный синдром, послеродовой период, климактерический синдром

**Для цитирования:** Тревога в гинекологии: три клинические ситуации. Клиническое наблюдение. *Медицинский совет.* 2019;(13):172-177. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-172-177.

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

## Anxiety in gynecology: three clinical cases

**Denis I. Burchakov**<sup>1</sup>, ORCID: 0000 -0001-9081-9041, e-mail: dr.denis.burchakov@gmail.com

**Raisa A. Chilova**<sup>2</sup>, ORCID: 0000 -0001-6331-3109, e-mail: rtchilova@gmail.com

<sup>1</sup> Higher Medical School; Office 410, 3A/2 Malaya Semenovskaya Street, Moscow, 107023, Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia

### Abstract

Tofisopam is an anxiolytic drug, available for prescription by gynecologist. This paper discusses three typical case vignettes, where woman's anxiety interfered with her somatic condition and responded on tofisopam. There is also a discussion of combination of tofisopam with hormonal therapy and it's efficacy and safety.

**Keywords:** tofisopam, premenstrual syndrome, postpartum, climacteric syndrome

**For citation:** Anxiety in gynecology: three clinical cases. Clinical observation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(13):172-177. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-172-177.

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

### ВВЕДЕНИЕ

На плечах врача-гинеколога лежит ответственность за здоровье женщины в целом, а не только лишь за благополучие ее репродуктивной системы. Причина тому – глубокая связь между гинекологическими заболеваниями и психологическим состоянием. При этом маршрутизация женщин к неврологам и психиатрам порой затруднена, а в арсенале врача-гинеколога есть лишь немного средств для психофармакотерапии, которые и эффективны, и безопасны.

Тофизопам – это препарат из группы бензодиазепинов. В силу своей атипичической структуры он оказывает анксиолитический эффект, но не обладает седативным, противосудорожным и миорелаксирующим действиями. Поэтому в клинической практике тофизопам рассматривают как дневной анксиолитик и вегетокорректор. Задача настоящей публикации – очертить некоторые сферы применения тофизопам в работе врача-гинеколога.

### ТОФИЗОПАМ – КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Особенности фармакологии тофизопам связаны с его атипичной структурой – тофизопам отличается от всех

остальных бензодиазепинов (феназепам, клоназепам, диазепам и др.). Считается, что тофизопам и его метаболиты не связываются с рецепторами в ГАМК-рецепторных комплексах, зато через базальные ганглии влияют на дофаминергическую систему [1]. Это одна из основных систем мозга, отвечающих за формирование стабильного эмоционального фона, ощущения уверенности и благополучия.

Тофизопам (Грандаксин) аннотирован для применения при климактерическом синдроме, расстройствах адаптации, предменструальном синдроме. Анксиолитический эффект тофизопам помогает купировать проявление тревожности у женщин с этими состояниями. В силу отсутствия седативного эффекта тофизопам не влияет на концентрацию, а также не повышает риск падений у женщин старшего возраста. Согласно данным В. Chłopkiewicz, et al., полученным в 2001 году, тофизопам не обладает генотоксическими и мутагенными эффектами. Тофизопам допустимо применять во втором и третьем триместре беременности. В то же время в первом триместре и в период грудного вскармливания его применение противопоказано в силу отсутствия необходимых исследований. Все перечисленное делает тофизопам альтернативой селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС) в гинекологической практике.

## ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

### Клиническая ситуация

Пациентка Н. 28 лет, обратилась к врачу-гинекологу с жалобами на болезненное нагрубание молочных желез, возникающее перед менструацией, тревожность, раздражительность. Эти жалобы возникли на фоне психологической перегрузки (угроза незаконного увольнения с работы без выплаты компенсации) и теперь нарушают качество жизни и качество сна. С точки зрения пациентки, все проблемы, которые у нее есть, связаны с болью в молочных железах. Она указывает, что эта боль не дает ей спать и носить привычную одежду. Также пациентка практически уверена, что эти боли – сигнал о «более серьезных проблемах».

При обследовании выяснилось, что у пациентки Н. нет патологических образований в молочных железах. Уровень пролактина, который часто ассоциирован с масталгией, также в пределах референсных значений. Пациентка одновременно обрадована тем, что у нее нет рака молочной железы, но в то же время и обескуражена – ей казалось, что ее состояние более серьезно, и теперь она может поставить под сомнение качество обследования.

### Обсуждение

Предменструальный синдром (ПМС) часто остается за пределами внимания врача-клинициста. Среди пациентов бытует мнение, что ПМС – это вариант нормы, потому что «у всех так», и что ПМС не требует специального лечения. В реальности же ПМС – это самостоятельное заболевание, которое необходимо активно выявлять и лечить [2]. Помимо влияния на качество жизни, ПМС – это предвестник других, более серьезных проблем. Известно, что у женщин с ПМС выше уровень интерлейкина-6 и выше уровень системного асептического воспаления [3]. ПМС чаще возникает у женщин, страдающих от посттравматического стрессового расстройства [4], для женщин с ПМС в целом более характерны повышенный уровень нейротизма (эмоциональной неустойчивости) и склонность к негативным реакциям на внешние события [5]. Наконец, ПМС – это фактор риска развития артериальной гипертензии, вероятно, за счет нестабильности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [6].

Любой симптом, возникающий в связи с циклом, может быть сигналом о предменструальном синдроме (ПМС). К физическим симптомам ПМС относят метеоризм, отечность, масталгию, приливы жара, головные боли, кожные высыпания и другие симптомы. К психическим симптомам ПМС относят депрессию, раздражительность, плаксивость, агрессивность, снижение памяти, нарушения аппетита (особенно прожорливость).

Предменструальный синдром встречается, по разным оценкам, у 13–26% женщин, хотя в некоторых субпопуляциях, например среди студенток высших учебных заведений, более чем у 70% респонденток. До 80% женщин эпизодически сталкиваются с отдельными предменструальными симптомами, которые беспокоят их, но не позволяют поставить диагноз по существующим критериям. От 3 до 8% женщин сталкиваются с предменструальным дисфориче-

ским расстройством – аффективным нарушением, которое может проявляться тревогой, напряженностью, раздражительностью и гневом, а также другими симптомами, характерными для тревожных или депрессивных расстройств.

Критерии диагностики предменструальных расстройств многократно пересматривались. ПМДР входит в классификацию DSM-5 и разделяет симптомы на две группы: обязательные и дополнительные. Для постановки диагноза у женщины должно быть 5 симптомов, из которых один должен быть из группы обязательных. Эти симптомы должны присутствовать в течение недели перед менструацией, в большей части циклов прошедшего года и в двух проспективных циклах. Критерии диагностики ПМС подробно изложены в специальной литературе [2], их подробный разбор выходит за рамки данной публикации. Отметим только, что циклическая масталгия – самый частый симптом ПМС (75–82%).

### Подходы к лечению

Если ПМС не нарушает функционирование, начинать терапию следует с коррекции образа жизни (гигиена сна, снижение уровня стресса, релаксация, умеренная физическая нагрузка и т.д.). В случаях, когда ПМС ассоциирован с транзиторным повышением уровня пролактина, допустимо применение препаратов на основе экстракта витекса священного. Этот экстракт обладает дофаминомиметическим и опиоидергическим действием и снижает выраженность симптоматики ПМС, особенно вегетативных реакций.

У женщин с повышенной отечностью в силу активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы по поводу ПМС можно назначить комбинированные оральные контрацептивы (КОК, содержащие дроспиренон). Этот прогестаген обладает антиминералкортикоидным эффектом и достоверно снижает выраженность нарушений работоспособности и социальной активности по сравнению с плацебо [7]. Важное условие для назначения КОК, которым нередко пренебрегают, – потребность женщины в контрацепции. Также важно учитывать, что КОК могут спровоцировать временное ухудшение настроения у женщины с ПМС. В клинической практике встречаются случаи, когда, избавившись от ПМС, женщина сталкивается с депрессивным или субдепрессивным расстройством. Это связано со спецификой самого ПМС, и поэтому дроспиренон является прогестином выбора.

СИОЗС можно применять для лечения ПМС и ПМДР. Эти препараты превосходят плацебо по влиянию на нагрубание и болезненность молочных желез. При этом у ряда женщин в ответ на терапию СИОЗС нагрубание и боль могут усилиться или остаться на прежнем уровне, поскольку это один из побочных эффектов СИОЗС [8]. Поэтому для лечения ПМС также можно применять бензодиазепины. Исторически препараты этой группы широко назначались при ПМС, но постепенно их место стало сокращаться в силу побочных эффектов таких веществ, как клоназепам и диазепам. В то же время бензодиазепины с минимальным седативным и миорелаксирующим эффектом, например тофизопам, эффективны в лечении ПМС.

## Результаты

Пациентка Н. – сексуально активная женщина, у нее есть потребность в контрацепции. Поэтому ей целесообразно назначить КОК с дроспиреноном, предпочтительно в режиме 24+4, поскольку такой режим продляет антиминералкортикоидный эффект дроспиренона. В то же время страдает от своих переживаний и тревоги, связанной с болью в молочных железах, а также связанной с ее трудной ситуацией на работе. Поэтому был назначен тофизолам (Грандаксин) по 1 таблетке 1 раз в день.

В течение четырех месяцев симптоматика циклической масталгии ослабилась достаточно, чтобы не влиять на настроение и качество жизни. Также пациентка отметила, что стала меньше нервничать, более взвешенно и спокойно относиться к ситуации на работе. За счет новообработанной психологической устойчивости пациентка сумела решить проблему в свою пользу и добилась полной компенсации от недобросовестного работодателя. Теперь пациентка Н. планирует беременность и продолжает прием тофизолама (Грандаксин) и после отмены КОК. На этапе прегравидарной подготовки тофизолам следует в соответствующий момент отменить, поскольку он противопоказан в первом триместре беременности.

## ПОСЛЕРОДОВЫЙ ПЕРИОД

### Клиническая ситуация

Пациентка А. 30 лет, обратилась к врачу-гинекологу с жалобами на постоянную усталость, нарушенный сон, подавленное настроение, сниженную способность к концентрации, раздражительность. Из анамнеза известно, что три года назад пациентка забеременела первым ребенком, беременность протекала благополучно и разрешилась физиологическими родами в нормальный срок. Первый ребенок был на грудном вскармливании до полутора лет. Весь этот период не использовала контрацепцию, рассчитывая на лактационную аменорею. В результате примерно через 14 месяцев после родов пациентка снова забеременела. Вторая беременность протекала в целом благополучно, хотя в первом триместре по данным УЗИ был отмечен повышенный тонус матки и был назначен дидрогестерон. При расспросе пациентка отметила, что вторая беременность «далась ей с трудом», поскольку ей нужно было одновременно ухаживать за старшим ребенком. После родов нагрузка еще больше увеличилась и на четвертый месяц прекратилась лактация. Ее состояние стало, как сказала она сама, «непереносимо».

### Краткий обзор послеродовых состояний

Чтобы обсуждать состояние пациентки, необходимо сначала описать основные виды расстройств, которые могут беспокоить женщину после родов. Важно понимать, что эти расстройства не существуют сами по себе, вместе они составляют спектр: от преходящей грусти роженицы до послеродового психоза. В какой части этого спектра окажется женщина, зависит от ее исходного здоровья, течения беременности и родов, условий жизни в послеродовом периоде и десятков других социальных и психологических факторов.

Около 50% женщин в первые две недели после родов испытывают преходящее состояние грусти, раздражительности, плаксивости. Это состояние называют «синдром грусти роженицы» (англ. postpartum blues). Оно не требует специального лечения [9]. При этом, заметив «синдром грусти роженицы», следует внимательно наблюдать за женщиной в дальнейшем, а также подумать о том, получает ли она адекватную микронутриентную поддержку (в частности, магний, который активно расходуется в течение всей беременности).

У многих женщин в послеродовом периоде возникает расстройство адаптации (англ. adjustment disorder). Согласно критериям, расстройство адаптации должно возникать в течение трех месяцев после стрессового события и постепенно стихать по мере того, как стрессовый фактор перестает действовать. Особенность послеродового периода заключается в том, что стрессовых факторов может быть несколько. Женщине необходимо адаптироваться к изменению внешнего вида, нарушенному сну, кормлению грудью, нередко к изменениям в супружеской жизни. Порой женщины убеждены в том, что теряют сексуальную привлекательность для своего супруга и начинают тревожиться за будущее своих отношений. Практически все женщины в послеродовом периоде отмечают нехватку личного времени, в которое они могли бы заняться уходом за собой, встретиться с друзьями, выспаться или сходить к врачу-гинекологу. Женщины склонны пренебрегать своим здоровьем и поздно обращаться за помощью [10].

В ряде случаев у женщины может возникнуть послеродовая депрессия (ПРД). Для нее характерны следующие симптомы: подавленное настроение, потеря интереса, ангедония, нарушения сна и аппетита, нарушенная концентрация, усталость, чувство вины или собственной бесполезности. Порой к ним могут добавляться тревожность, эмоциональная лабильность, раздражительность и навязчивые мысли – чаще всего о безопасности и здоровье ребенка. У 20% женщин с ПРД возникают суицидальные мысли или мысли о причинении вреда ребенку. Поэтому в диагностике ПРД должен принимать участие сведущий в этой проблеме психиатр. Критерии диагностики послеродовой депрессии соответствуют стандартным критериям депрессивного расстройства [10].

Депрессивное расстройство может смешиваться с тревожным, обсессивно-компульсивным расстройством или с расстройством, возникшим в силу травмы. Собирая анамнез, следует обращать внимание на беспокойство, навязчивые мысли, компульсивное поведение и травматические события, которые могут возвращаться в виде ночных кошмаров, тяжелых воспоминаний и других симптомов посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [11]. Если женщина ранее подвергалась насилию со стороны своего партнера, в послеродовом периоде это может повториться. У некоторых женщин ПТСР развивается после трудных родов. Во всех этих случаях женщине требуется более интенсивная поддержка и терапия, чем при изолированной ПРД.

Если женщина соответствует критериям ПРД, следует уделить особое внимание семейному анамнезу, в особенности случаям депрессии, биполярного расстройства и

послеродового психоза. Депрессия может быть признаком биполярного расстройства, поэтому следует уточнить, случалось ли женщине испытывать в течение 4 и более дней состояние необычного для нее возбуждения, раздражительности, прилива сил и активности. Это необходимо, потому что при биполярном расстройстве применение антидепрессантов связано с риском инверсии фазы, то есть возникновения гипоманиакального или маниакального состояния [12].

Наконец, приблизительно у 1–2 женщин на 1000 рожениц случается послеродовой психоз – обычно так манифестирует биполярное расстройство. Послеродовой психоз возникает в первые дни или недели после родов и проявляется галлюцинациями, бредовыми идеями, странным поведением, спутанностью. Психоз требует срочной госпитализации, поскольку состояние женщины в этой ситуации быстро меняется и высок риск, что она причинит вред себе или ребенку.

### Обсуждение

В случае пациентки А. стало очевидно, что ее состояние – это не «синдром грусти роженицы», поскольку две недели от даты родов давно истекли. Происходящее с ней можно понимать как расстройство адаптации, но при этом врач-гинеколог не может окончательно исключить послеродовую депрессию.

Основная причина сложившейся ситуации – слишком короткий интервал между родами. Всемирная организация здравоохранения указывает, что этот срок должен составлять 24 + 9 месяцев, то есть новая беременность должна наступать не раньше, чем через два года после родов [13]. Пациентка А. должна была получить адекватную информацию и рекомендации по контрацепции, но это не произошло.

### Подходы к лечению

Всем женщинам, которые сталкиваются с психологическими трудностями после родов, требуется коррекция образа жизни: умеренная физическая нагрузка (несиловая), соблюдение правил гигиены сна и другие методы. При расстройстве адаптации и послеродовой депрессии хороший эффект дает индивидуальная психотерапия, которую женщина обычно получает дистанционно. Если женщина не лактирует, допустима фармакотерапия – СИОЗС и другие препараты, аннотированные для лечения расстройства адаптации и депрессии. В идеальном случае терапию должен подбирать психиатр, однако зачастую женщины попросту не получают такую консультацию, потому что не могут или не хотят найти время.

Врач-гинеколог может использовать поддерживающую терапию, в частности восполнить дефицит магния. Однако обычно этого недостаточно, и поэтому женщине вне периода лактации можно назначить тофизолам (Грандаксин), выбирая дозу в зависимости от выраженности симптомов. Отменять тофизолам (или любой другой препарат) в послеродовом периоде следует только тогда, когда состояние женщины стабилизировалось. Курсовой прием предпочтительнее эпизодического.

### Результаты

Пациентке А. был рекомендован прием магния и тофизолама (Грандаксин) по 1 таблетке два раза в день, индивидуальная психотерапия дистанционно. Также лечащий врач договорился с пациенткой, что если она заметит ухудшение своего эмоционального состояния, то немедленно об этом сообщит. В течение двух недель состояние значительно улучшилось. Она отметила, что стала лучше спать, хотя по-прежнему просыпалась ночью, чтобы покормить ребенка. С помощью психолога пациентка научилась справляться со своими негативными мыслями, что благотворно повлияло на ее отношения с супругом.

## ПЕРИМENOПАЗА

### Клиническая ситуация

Пациентка М., 53 года, обратилась к врачу-гинекологу с жалобами на приливы жара и тревожность. Со слов пациентки, эпизоды тревожности возникали у нее в стрессовых ситуациях и раньше, но в последние месяцы тревожность постепенно нарастала. Пациентка отмечала нерегулярность менструального цикла последние три года, последняя менструация была 8 месяцев назад. Тревожащие ее симптомы проявлялись обычно в утреннее время в виде выраженной тревожности и чувства страха без явной причины, которые постепенно ослабевали, но никогда не оставляли ее полностью в течение дня. Приливы жара также возникали ежедневно. Пациентка эпизодически испытывала грусть, ей в меньшей степени хотелось заниматься вещами, которые доставляли радость. В то же время она отрицала депрессивное настроение и не выказывала других симптомов, характерных для депрессии.

В беседе с врачом пациентка отметила, что в последние годы столкнулась с несколькими источниками стресса: ее дочь вышла замуж, уехала в другой город и теперь очень мало общается с матерью. Кроме того, у нее возникли трудности на работе и сложности в отношениях с супругом – ей кажется, что она утратила для него былую привлекательность.

Двумя месяцами ранее пациентка М. обращалась к врачу-психотерапевту и по его рекомендации начала принимать эсциталопрам. Однако через две недели она обратила внимание, что у нее снизился уровень либидо – характерный побочный эффект эсциталопрама. Пациентка самостоятельно прекратила прием препарата, поскольку убеждена, что этот эффект может повредить ее супружеским отношениям.

### Обсуждение

Жизненная ситуация пациентки М. имеет свое название в психологии – «синдром пустого гнезда». Дети покидают родной дом и более не нуждаются в материнской опеке. На этом фоне обостряется скрытая напряженность в отношениях с мужем, более остро протекают конфликты на работе. Женщина может чувствовать себя ненужной, потерявшей привлекательность, бесполезной. Все эти переживания усиливаются тем, что нервная система жен-

щины начинает реагировать на возрастное снижение уровней половых гормонов.

С клинической точки зрения в случае пациентки М. можно говорить о климактерическом синдроме (налицо вазомоторные и психосоматические симптомы), а также о генерализованном тревожном расстройстве. Эпидемиологические данные крупных исследований прошлого десятилетия (Bromberger et al., 2003; Avis et al., 2001) показывают, что около 51% женщин в возрасте от 40 до 50 лет испытывают нервозность или раздражительность, 25% испытывают их часто. В крупном исследовании SWAN на материале почти трех тысяч женщин показано, что в перименопаузе и постменопаузе риск появления высокого уровня тревоги возрастает в 1,5 раза (ОШ 1,56–1,61) [14]. Этот риск особенно выражен, если женщина ранее страдала от депрессии и ПМС. Хроническая тревога снижает качество жизни, мешает женщине справляться с жизненными трудностями, может быть связана со снижением когнитивных функций [15].

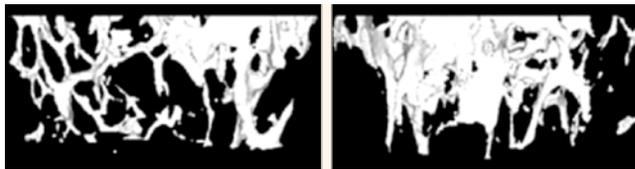
### Подходы к лечению

Метод выбора лечения климактерического синдрома – менопаузальная гормональная терапия (МГТ). У пациентки М. есть приливы жара и ночная потливость. Уточнив, нет ли у нее противопоказаний, ей можно рекомендовать тот или иной метод МГТ. Однако ее тревога связана не только с климактерическим синдромом, и поэтому одной МГТ может быть недостаточно. В других похожих случаях у женщины могут быть противопоказания к МГТ.

При подборе альтернативной терапии допустимо применять СИОЗС и бензодиазепины. Однако рекомендовать женщине СИОЗС допустимо только после консультации психиатра. Другая типичная ошибка – назначить женщине в перименопаузе бензодиазепины с длительным периодом полувыведения и полным спектром эффектов (седативным, анксиолитическим, миорелаксирующим). Эти вещества – феназепам и клоназепам – помогают уснуть, но вызывают т. н. резидуальную (остаточную) сонливость. Из-за этого у женщин снижается устойчивость и они могут упасть, а падение может закончиться переломом просто в силу наличия остеопении или остеопороза. Кроме того, феназепам и клоназепам при длительном приеме могут привести к лекарственной зависимости, которая с трудом поддается терапии.

Тофизопам, в свою очередь, имеет аннотированное показание к лечению климактерического синдрома и не вызывает избыточной сонливости, не повышает риск падений, не вызывает зависимости. Также в эксперименте показано, что тофизопам оказывает анаболический эффект на костную ткань. Bonnet и соавт. в 2007 г. обнаружили, что у млекопитающих прием тофизопама на 18,3% повысил трабекулярный костный объем (*pus.*). Маркеры остеогенеза на фоне тофизопама также показали положительный прирост. Таким образом, тофизопам выгодно отличается от флуоксетина, который, наоборот, ухудшает состояние костной ткани [16]. Это дает ему дополнительное преимущество в группе женщин с повышенным риском остеопороза, то есть всех женщин в постменопаузе.

- **Рисунок.** 3D-модель костной ткани у млекопитающих
- **Figure.** 3D model of bone tissue in mammals



Группа контроля

Группа, получавшая тофизопам

Адаптировано из [16]

### Результаты

Изначально пациентка М. отказалась от МГТ, и ей был рекомендован прием тофизопама (Грандаксин) по 1 таблетке два раза в день. В течение месяца она отметила значительное снижение интенсивности тревоги, улучшение общего самочувствия и настроения. Приливы жара не исчезли полностью, но уже не вызывали прежнего беспокойства. На очередном визите пациентка М. сообщила, что «успокоилась» и теперь готова попробовать МГТ. Ей был рекомендован прием монофазного низкодозированного препарата с хорошим эффектом.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врач-гинеколог не может заменить психиатра для своих пациенток. Однако во многих случаях психиатрическая консультация и не требуется. Когда тревога у женщины отчетливо ассоциирована с гинекологическим расстройством, врач может использовать дневной анксиолитик тофизопам (Грандаксин) для того, чтобы справиться с этой симптоматикой. Тофизопам не запрещено применять во втором и третьем триместрах беременности, но не в первом триместре и не в период грудного вскармливания.

Помимо ситуаций, подобных рассмотренным в этой статье, тревога встречается и при других гинекологических заболеваниях: синдроме поликистозных яичников, эндометриозе, стресс-зависимых нарушениях менструального цикла. Профиль безопасности тофизопама (Грандаксина) позволяет применять его и в этих случаях.

Таким образом, терапия тофизопамом тревоги при гинекологических заболеваниях эффективно уменьшает выраженность тревожных расстройств. Препарат может быть рекомендован для широкого применения у гинекологических больных при наличии у них симптомов тревоги. 

Поступила / Received 13.02.2019  
Отрецензирована / Review 15.07.2019  
Принята в печать / Accepted 25.08.2019

### Список литературы / References

1. Дюкова Г.М., Саксонова Е.В., Голубев В.Л. Грандаксин в неврологической практике (мультицентровое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;(9):44–48. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13123955>.
2. Diukova G.M., Saksonova E.V., Golubev V.L. Grandaxin in neurological practice. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2009;(9):44–48. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13123955>.
3. O'Brien P.M., Bäckström T., Brown C., Dennerstein L., Endicott J., Epperson C.N., Eriksson E., Freeman E., Halbreich U., Ismail K.M., Panay N., Pearlstein

- T., Rapkin A., Reid R., Schmidt P., Steiner M., Studd J., Yonkers K. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPM Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health*. 2011;14(1):13-21. doi: 10.1007/s00737-010-0201-3.
3. Foster R., Vaisberg M., Bachi A.L.L., dos Santos J.d.M.B., de Paula Vieira R., Luna-Junior L.A., Araújo M.P., Parmigiano T.R., Borges F., Di-Bella Z.I.K.J. Premenstrual Syndrome, Inflammatory Status, and Mood States in Soccer Players. *Neuroimmunomodulation*. 2019;26:1-6. <https://doi.org/10.1159/000494559>
  4. Jung S.J., Roberts A.L., Chocano-Bedoya P., Whitcomb B.W., Missmer S.A., Manson J.E., Hankinson S.E., Bertone-Johnson E.R., Koenen K.C. Posttraumatic stress disorder and development of premenstrual syndrome in a longitudinal cohort of women. *Archives of Women's Mental Health*. 2018;22(9). doi: 10.1007/s00737-018-0916-0.
  5. Arslantaş H., Abacigil F., Çınaklı Ş. Relationship between premenstrual syndrome and basic personality traits: a cross-sectional study. *Turkey Sao Paulo Med J. Original article*. 2018;136(4):339-345. doi: 10.1590/1516-3180.2018.0061240418.
  6. Bertone-Johnson E.R., Whitcomb B.W., Rich-Edwards J.W., Hankinson S.E., Manson J.E. Premenstrual Syndrome and Subsequent Risk of Hypertension in a Prospective Study. *Am J Epidemiol*. 201 Dec 15;182(12):1000-9. doi: 10.1093/aje/kww159.
  7. Lopez L.M., Kaptein A.A., Helmerhorst F.M. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD006586. doi: 10.1002/14651858.CD006586.pub4.
  8. Praharaj S.K., Arora M., Sarkhel S. Sensory disturbances associated with serotonin reuptake inhibitors: brief review. *Human Psychopharmacology*. 2010;25(3):216-221. doi: 10.1002/hup.1109.
  9. Howard L.M., Molyneux E., Dennis C.-L., Rochat T., Stein A., Milgrom J. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *The Lancet*. 2014;384:1775-1788. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61276-9.
  10. Stewart D.E., Vigod S.N. Postpartum Depression: Pathophysiology, Treatment, and Emerging Therapeutics. *Annual Review of Medicine*. 2019;70:183-196. doi: 10.1146/annurev-med-041217-011106.
  11. Dale-Hewitt V., Slade P., Wright I. et al. Patterns of attention and experiences of post-traumatic stress symptoms following childbirth: an experimental study. *Arch Womens Ment Health*. 2012;15(4):289-296. doi: 10.1007/s00737-012-0290-2.
  12. Stewart D.E., Vigod S. Postpartum depression. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2177-2186. doi: 10.1056/NEJMcp1607649.
  13. Sober S., Schreiber C.A. Postpartum contraception. *Clin Obstet Gynecol*. 2014;57(4):763-76. doi: 10.1097/GRF.0000000000000055.
  14. Bromberger J.T., Kravitz H.M., Chang Y., Randolph J.F., Avis N.E., Gold E.B., Matthews K.A. Does risk for anxiety increase during the menopausal transition? Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2013;20(5):488-495. doi: 10.1097/gme.0b013e3182730599.
  15. Siegel A.M., Mathews S.B. Diagnosis and Treatment of Anxiety in the Aging Woman. *Curr. Psychiatry Rep*. 2015;17:93. doi: 10.1007/s11920-015-0636-3.
  16. Bonnet N., Bernard P., Beaupied H., Bizot J.C., Trovero F., Courteix D.; Benhamou C.L. Various effects of antidepressant drugs on bone micro-architecture, mechanical properties and bone remodeling. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;221(1):111-118. doi: 10.1016/j.taap.2007.02.005.

### Информация об авторах:

**Бурчаков Денис Игоревич**, доцент, кафедра эндокринологии, Негосударственное образовательное частное учреждение дополнительного профессионального образования «Высшая медицинская» школа; 107023, Россия, Москва, ул. Малая Семеновская, д. 3А, стр. 2, офис 410

**Чилова Раиса Алексеевна**, д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

### Information about the authors:

**Denis I. Burchakov**, Associate Professor, Chair for Endocrinology, Non-State Educational Private Institution of Continuing Professional Education «Higher Medical School»; Office 410, 3A/2 Malaya Semenovskaya Street, Moscow, 107023, Russia e-mail: dr.denis.burchakov@gmail.com

**Raisa A. Chilova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Obstetrics and Gynecology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8/24, Trubetskaya Street, 119991, Russia, Moscow, e-mail: rtchilova@gmail.com

## Лейомиома матки и ЖДА. Вариант предоперационной подготовки

**А.Л. Тихомиров**<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0002-1462-4987, e-mail: tikhomiroval@yandex.ru

**С.И. Сарсания**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-6033-6249, e-mail: svisa@yandex.ru

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

<sup>2</sup> Центр репродукции «Санта-Мария»; 127051, Россия, Москва, Цветной бульвар, д. 25, стр. 5

### Резюме

В статье рассмотрены особенности железодефицитной анемии у больных лейомиомой матки. Приведены собственные исследования предоперационного ведения таких пациенток с использованием препарата двухвалентного железа и селективного модулятора рецепторов прогестерона.

**Ключевые слова:** лейомиома матки, железодефицитная анемия, меноррагия, железо, миомэктомия, атравматичная управляемая вазокомпрессия, Сорбифер Дурулес, улипристал ацетат

**Для цитирования:** Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Лейомиома матки и ЖДА. Вариант предоперационной подготовки. *Медицинский совет*. 2019;(13):178-182. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-178-182.

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

## Uterine leiomyoma and IDA. Variant of preoperative preparation

**Aleksandr L. Tikhomirov**<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0002-1462-4987, e-mail: tikhomiroval@yandex.ru

**Svetlana I. Sarsaniya**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-6033-6249, e-mail: svisa@yandex.ru

<sup>1</sup> A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

<sup>2</sup> «Santa-Maria» Reproduction Center; 25, bldg. 5, Tsvetnoy Boulevard, Moscow, 127051, Russia

### Abstract

The article considers the features of Fe deficite anemia in patients with uterine fibroid. Their own studies of preoperative management of such patients using the drug of bivalent iron and selective protein modulator in progesterone receptors are presented.

**Keywords:** uterine fibroids, iron deficiency anemia, menorrhagia, iron, conservative myomectomy, atraumatic controlled vasocompression, Sorbifer Durules, Ulipristal acetate

**For citation:** Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I. Uterine leiomyoma and IDA. Variant of preoperative preparation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):178-182. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-178-182.

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

### ВВЕДЕНИЕ

В структуре гинекологической заболеваемости лейомиома матки (ЛМ) занимает второе место после воспалительных процессов, ведущее место – среди показаний к гистерэктомии и сопровождается одним из наиболее значимых клинических проявлений – нарушением менструального цикла по типу мено- и метроррагий. Частота встречаемости ЛМ достигает 30% у пациенток старше 35 лет, а по данным аутопсии составляет до 72%. Согласно современным представлениям ЛМ – это моноклональный гормоночувствительный пролиферат, состоящий из фенотипически измененных гладкомышечных клеток миометрия [1].

При развитии ЛМ создаются условия для повышенной менструальной кровопотери:

- чрезмерная гипертрофия венозной системы матки, в т. ч. базального слоя эндометрия, формирующая ее дренажную систему;
- снижение сопротивления кровотоку в бассейне маточных артерий, способствующее большей интенсивности кровообращения в матке;
- увеличение площади эндометрия при подслизистом и интерстициальном расположении узлов, способствующее гипертрофии миометрия и нарушающее координированную моторику матки;
- расширение и полнокровие сосудов за счет увеличения сосудов микроциркуляторного русла, не имеющих просвета, вследствие чего уменьшается его емкость.

Так как при ЛМ приток по артериям к матке не изменяется, в интрамуральных сосудах, эндометрии неизбежно происходит повышение давления, и, соответственно, на фоне даже минимальной травматизации

слизистой оболочки матки создаются условия не только для начала кровотечения, но и для нарушения гемостаза; дисбаланс содержания кальция и меди в миометрии и миоматозных узлах в сторону снижения меди и относительного увеличения кальция, развивающийся на фоне нарушений гормонального статуса, приводит к дискоординации сократительной функции матки; аномальное строение сосудов матки при ЛМ, характеризующееся редукцией мышечной оболочки, а также преобладание соединительнотканного компонента на фоне фиброза, препятствующее их сокращению и спаданию; повышение проницаемости сосудов, кровоснабжающих подслизистые миоматозные узлы из-за регресса в них адвентициальной оболочки<sup>1</sup> [2–6].

Чаще всего вследствие обильных маточных кровотечений (ОМК) у больных ЛМ развивается железодефицитная анемия (ЖДА). Хроническая постгеморрагическая анемия у больных ЛМ способствует развитию органической тканевой гипоксии, на фоне которой повышается продукция коллагеновых волокон, создавая условия для интенсивного роста миоматозных узлов. Таким образом, замыкается порочный круг в патогенезе маточных кровотечений при ЛМ.

При потерях крови с выведением из организма более 2 мг железа в сутки развивается дефицит железа. Для естественного восстановления запаса железа в организме после родов требуется 4–5 лет, а после обильной менструации при ЛМ – до полугода. Поэтому пытаться восполнять «утраченное» железо только при помощи диеты – нерационально и даже опасно. В соответствии с предложенной В.А. Бурлевым и соавт. в 2006 г. классификацией различают три стадии дефицита железа: предлатентный, латентный и манифестный (табл.)<sup>2</sup>. Предлатентный дефицит железа характеризуется снижением запасов микроэлемента, но без уменьшения расходования железа на эритропоэз. Латентный дефицит железа – полное истощение запасов микроэлемента в депо, однако признаков развития анемии еще нет. Манифестный дефицит железа, или ЖДА, возникает при снижении гемоглобинового

фонда железа. ЖДА градируется так: легкая (содержание гемоглобина – 90–120 г/л), характеризующаяся незначительным снижением цветового показателя и других индексов насыщения эритроцитов гемоглобином; средняя (гемоглобин – 70–89 г/л), характеризующаяся снижением насыщения эритроцитов гемоглобином; тяжелая (гемоглобин – менее 70 г/л), характеризующаяся циркуляторными нарушениями и тканевой гипоксией [3].

Клиническая картина ЖДА складывается из общих симптомов анемии, обусловленных гемической гипоксией, и признаков тканевого дефицита железа (сидеропенический синдром).

Общеанемический синдром у больных ЛМ характеризуется слабостью, повышенной утомляемостью, головокружением, головными болями (чаще в вечернее время), одышкой при физической нагрузке, ощущением сердцебиения, синкопальными состояниями, мельканием «мушек» перед глазами при невысоком уровне АД. Нередко может наблюдаться умеренное повышение температуры тела, сонливость днем и плохое засыпание ночью, раздражительность, нервность, конфликтность, плаксивость, снижение памяти и внимания, ухудшение аппетита. Выраженность жалоб зависит от адаптации к анемии.

Лечение ЖДА при ЛМ направлено, прежде всего, на купирование избыточной кровопотери. Арсенал терапевтических возможностей при ЛМ достаточно представлен препаратами разных групп: КОК, а-ГнРГ, ЛНГ-ВГС, модуляторами рецепторов прогестерона, которые в той или иной степени могут обеспечивать контроль над кровопотерей и создавать определенный плацдарм для лечения ЖДА железосодержащими средствами.

В 2015 г. Ж. Донне [7] предложены алгоритмы лечения ЛМ и отмечено, что Улипристал ацетат (УПА) вызывает аменорею в первые 4–7 дней применения, способствуя вместе с препаратами железа полному купированию анемии за 13 нед.

При подготовке пациенток с ЛМ к органосохраняющим операциям с использованием УПА в качестве Fe-содержащего препарата нами был выбран Сорбифер Дурулес, каждая таблетка которого содержит оптимальное количество двухвалентного железа – 100 мг и 60 мг аскорбиновой кислоты. Аскорбиновая кислота способствует улучшению всасывания железа, а также обладает

<sup>1</sup> Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. и др. Доброчастные заболевания матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 288 с.

<sup>2</sup> Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Орджоникидзе Н.В. и др. Лечение латентного дефицита железа и железодефицитной анемии у беременных. Российский вестник акушер-гинеколога. 2006;(1):64–68.

- **Таблица.** Стадии дефицита железа и критерии диагноза «ЖДС» и «ЖДА»
- **Table.** Stages of iron deficiency and criteria for diagnosis of «IDA» and «IDA»

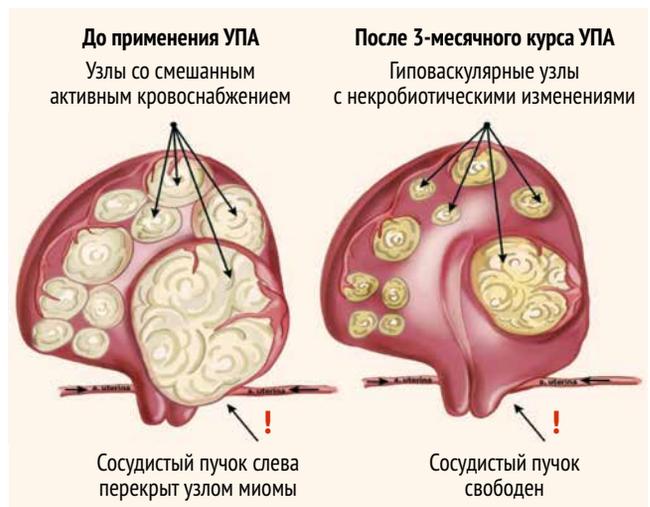
Стадия ЖДС	Механизм ЖДС	Ферритин	Сывороточное железо	ОЖСС	Морфология эритроцитов	Нб и эритроциты
Прелатентная	Дефицит резервного железа в депо	Снижен	Норма	Норма	Норма	Норма
Латентная	Дефицит транспортного и тканевого железа	Снижен	Снижено	Повышена	Гипохромия Анизоцитоз Микроцитоз	Норма
Манифестная	ЖДА	Снижен	Снижено	Повышена	Гипохромия Анизоцитоз Микроцитоз	Снижены

выраженными антиоксидантными свойствами. Сорбифер Дурулес обеспечивает быструю динамику восстановления уровня гемоглобина (уже через 2–3 нед.). Также известно, что прием препарата Сорбифер Дурулес в рекомендованной терапевтической дозе по 100 мг Fe<sup>++</sup> 2 р/сут обеспечивает на 30% большее всасывание железа по сравнению с обычными препаратами железа. Важной особенностью рассматриваемого препарата является технология Дурулес, обеспечивающая постепенное поэтапное пролонгированное высвобождение активных компонентов из пластиковой матрицы губчатого строения в верхний отдел кишечника. Такой способ обеспечивает постоянство плазменной концентрации ЛС и снижает частоту побочных реакций (тошнота, рвота, дискинезия кишечника) [8]. Препарат имеет удобный режим дозирования: 1–2 таблетки в сутки. Это во многом предопределило его использование нами при лечении больных миомой матки.

С учетом вышесказанного мы максимально оптимизировали антианемическую подготовку к оперативному органосохраняющему лечению, обеспечили минимальную кровопотерю во время операции, используя разработанный нами метод атравматичной управляемой вазокompрессии [9], но важным такой подход был при органосохраняющем хирургическом лечении достаточно крупных узлов ЛМ, локализованных в области перешейка матки, т. е. в месте бифуркации основного ствола а. uterina на а. ascendens и а. descendens. Такое расположение узла ЛМ является безусловным риском экстирпации матки в результате возможного обильного интраоперационного кровотечения, когда основной ствол а. uterina может быть поврежден.

Нами было отобрано 13 пациенток в возрасте 27–41 года, претендующих на деторождение, с перешеечным интрамуральным расположением доминантного узла ЛМ диаметром от 4 до 6 см, перекрывающим бифуркацию а. uterina слева или справа. С целью предоперационной подготовки к миомэктомии, при исключении противопоказаний назначался УПА по 5 мг/сут курсами от 1 до 4 по 84 дня с соответствующими инструкции перерывами. В процессе основной терапии УПА использовались: препарат Fe<sup>++</sup> Сорбифер Дурулес при анемии, Vitex Agnus Castus (Мастодинон) при возникновении нежелательных явлений в виде мастодинии, головных болей и приливов. Размеры и процесс вертикальной миграции перешеечных узлов ЛМ вверх оценивался при помощи УЗИ. Объем доминантных узлов в области перешейка матки у 9 пациенток сократился на 30%: у 2 после 2 3-месячных курсов УПА, у 3 после 3 3-месячных интермиттирующих курсов УПА, у 4 после 4 курсов. При этом узлы ЛМ вертикально мигрировали вверх – в тело матки, освобождая более чем на 1 см зону бифуркации а. uterina, что позволило успешно провести миомэктомию с использованием атравматичной управляемой вазокompрессии и сохранить матку (*рис.*). У 4 пациенток после 2 интермиттирующих курсов УПА отмечалась стабилизация размеров и локализации доминантного узла ЛМ в области перешейка. Это может объясняться особенностями гистогенеза

- **Рисунок.** Узлы ЛМ до и после курсов УПА
- **Figure.** UL nodes before and after UPA courses



таких ЛМ, т. к. в 2014 г. [9–11] при проведении клинкоморфологических исследований нами было установлено, что узлы ЛМ, не реагирующие на терапию УПА, могут быть отнесены к классу ангиолейомиом. Этим 4 пациенткам для гарантированного сохранения матки была выполнена эмболизация маточных артерий (ЭМА).

ЖДА легкой и средней степени, отмеченная у 5 пациенток до применения УПА, купирована в течение 1 мес. терапии при добавлении препарата Сорбифер Дурулес 100 мг 2 р/сут; мастодиния и головные боли у 4 пациенток в ходе использования УПА нивелированы использованием мастодинона.

Использование УПА в сочетании с Сорбифером при ЖДА в предоперационной подготовке к миомэктомии может привести к уменьшению перешеечных узлов ЛМ без интраоперационных рисков экстирпации матки. Таким образом, считается справедливым заключение Ж. Донне о том, что УПА может рассматриваться в качестве первой линии лечения многих больных ЛМ [1, 7].

В целом за период с 2005 по 2018 г. при подготовке к миомэктомиям оценено 637 историй болезни пациенток с ЛМ и ЖДА. Возраст пациенток составлял от 24 до 48 лет. Рассматриваемым больным проводилась предоперационная подготовка препаратом Сорбифер Дурулес по 100 мг Fe<sup>++</sup> 2 р/сут. Миомэктомия проведена всем пациенткам с использованием управляемой атравматической вазокompрессии [12]. Кровопотеря во время операции была от минимальной до 400 мл (при множественных ЛМ). Начало предоперационной подготовки занимало от 3 до 1 нед., в зависимости от тяжести ЖДА. Сорбифер Дурулес назначали пациенткам, не имеющим противопоказаний к его применению. При необходимости применялись дополнительные инструментальные методы исследования. В послеоперационном периоде продолжение использования препарата Сорбифер Дурулес было необходимо только у 172 (27%) пациенток. Одной из основных жалоб пациенток до операции были обильные менструации (при доказательной оценке отсутствия патологии эндометрия) и отсутствию беременности. Улучшение

общего состояния пациенток с ЛМ и 1 степенью (412 больных) ЖДА на фоне проводимой антианемической терапии отмечено уже к концу 5-го дня у 222 (54%) пациенток. Через 2 нед. у 395 (62%) больных зафиксировано субъективное улучшение состояния во всех группах ЖДА. Суммарно перед операцией состояние как хорошее отметили 529 (83%) пациенток. Отсутствие симптомов ЖДА перед операцией в группе с латентным дефицитом железа (53 больные) зарегистрировано у 52 (98%) пациенток. Отмену препарата за весь период наблюдения отмечали в 12 случаях выраженных нежелательных явлений, при этом изнуряющая тошнота и запоры были основными жалобами пациенток. Объективно эффективность антианемической терапии оценивали по приросту Hb, показателям гематокрита, ретикулоцитов, эритроцитов, трансферрина, ОЖСС, железа сыворотки, ферритина. К концу 2-й нед. купирование ЖДА по лабораторным показателям наблюдалось у 461 (79%) из 584 пациенток. К началу операции у 537 (92%) был нормальный уровень Hb. В остальных наблюдениях Hb достигал показателей  $100 \pm 2$  г/л (от исходных показателей  $<70$  г/л). Вопросы необходимости и длительности послеоперационной поддерживающей антианемической терапии решали индивидуально, с учетом оценки кровопотери через 3 дня после операции и уровня всех вышеперечисленных показателей.

Как известно, ЖДА приводит не только к развитию гиповолемии, но и к нарушению реологических свойств крови, создавая фон для тромбоэмболических осложнений, в т. ч. тромбоэмболии легочной артерии [3–5]. Повышению риска тромбообразования при анемиях способствуют: образование ригидных, незрелых форм эритроцитов, не обладающих способностью к деформации, создающих благоприятные условия для адгезии тромбоцитов и повреждения эндотелия сосудов; активации VIII фактора свертывания крови; выделению из эритроцитов в плазму физиологического активатора тромбоцитов – аденозина дифосфата (фактора R), обла-

дающего агрегационными свойствами; истощению антитромбина III – плазменного  $\alpha_2$ -глобулина, блокирующего тромбин и другие активированные ферментные факторы свертывания – X, IX, XI, XII, VII, обусловленному дисфункцией эндотелия при анемиях. Нарушениям гемодинамики сопутствуют изменения регионарного кровообращения, белкового обмена и водно-электролитного баланса. На фоне гипоксии создаются благоприятные условия для размножения патогенной, особенно анаэробной, микрофлоры, что может являться причиной гнойно-септических осложнений [13–15]. ЖДА у пациенток с ЛМ является фоном, при котором увеличивается частота осложнений во время операции и в послеоперационном периоде: возрастает объем интраоперационной кровопотери; увеличивается риск развития тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде; снижаются репаративные способности тканей; повышается частота инфекционных осложнений в послеоперационном периоде [16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нередко ЖДА у больных ЛМ недооценивается практикующими врачами. Между тем необходимо четко понимать, что предоперационная анемия (даже легкой степени тяжести) связана с повышенным риском осложнений и смертности у пациенток с ЛМ, подвергающихся хирургическим вмешательствам. Важной мотивацией для предоперационной подготовки является снижение риска осложнений, связанных с оперативным вмешательством у женщин с анемией, меноррагиями, большими размерами миомы матки. Одним из надежных вариантов такой подготовки является применение препаратов УПА и Сорбифер Дурулес.



Поступила / Received 15.08.2019  
Отрецензирована / Review 27.08.2019  
Отрецензирована / Review 04.09.2019  
Принята в печать / Accepted 09.09.2019

## Список литературы

1. Тихомиров А.Л. Современное медикаментозное лечение миомы матки – возможность избежать гистерэктомии и ее негативных последствий. *Медицинский алфавит*. 2017;2(10):17-22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29426469>.
2. Коноводова Е.Н., Докуева Р.С.-Э., Якунина Н.А. Железодефицитные состояния в акушерско-гинекологической практике. *РМЖ*. 2011;19(20):1228–1231. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Ghelezodeficitnye\\_sostoyaniya\\_v\\_akusherskoginekologicheskoy\\_praktike](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Ghelezodeficitnye_sostoyaniya_v_akusherskoginekologicheskoy_praktike).
3. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Ночевкин Е.В. Железодефицитные состояния в акушерстве и гинекологии. Грани проблемы. Современное лечение. *РМЖ. Мать и дитя*. 2011;19(1):22-23. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Ghelezodeficitnye\\_sostoyaniya\\_v\\_akusherstve\\_i\\_ginekologiiGrani\\_problemy\\_Sovremennoe\\_lechenie](https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Ghelezodeficitnye_sostoyaniya_v_akusherstve_i_ginekologiiGrani_problemy_Sovremennoe_lechenie).
4. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Редько Н.А. Антианемическая терапия – важное звено в лечении лейомиомы матки. Аналитический обзор. *Репродуктивная эндокринология*. 2013;(14):7-16. Режим доступа: <http://reproduct-endo.com/article/view/29875/26678>.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К. Клинические и молекулярные аспекты эффективного и безопасного лечения анемии. Методическое пособие. М., 2010; 49 с. Режим доступа: <https://medi.ru/docplus/g300115.pdf>.
6. Громова О.А., Рахтеенко А.В., Громова М.А. Железодефицитная анемия. *Гематология*. 2016:213–229. Режим доступа: <https://istina.msu.ru/publications/article/92555717>.
7. Donnez J., Hudecek R., Donnez O., Matule D., Arhndt H.J., Zatik J., Kasilovskiene Z., Dumitrascu M.C., Fernandez H., Barlow D.H., Bouchard P., Fauser B.C., Bestel E., Terrill P., Osterloh I., Loumaye E. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2015;103(2):519-27.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.10.038.
8. Уварова Е.В. Матричный комплекс железа сульфата в комбинированной гемостатической и восстановительной терапии при аномальных маточных кровотечениях у подростков. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. 2013;(28):22-31. Режим доступа: <http://umedp.ru/upload/iblock/4ef/4ef3d63381ff037cf7790f65b0181f4a.pdf>.
9. Тихомиров А.Л., Казенашева В.В., Зайратьянц О.В., Манухин И.Б. Первые клинико-морфологические результаты лечения больных миомой матки с использованием улипристала ацетата. *Гинекология*. 2014;16(2):29-33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21691532>.
10. Тихомиров А.Л., Казенашев В.В., Манухин И.Б. Курсовое лечение миомы матки улипристала ацетатом. *Проблемы репродукции*. 2014;(5):63-65. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-reproduktii/2014/5/031025-72172014513>.
11. Адамьян Л.В., Зайратьянц О.В., Тихомиров А.Л., Манухин И.Б., Опаленов К.В., Казенашев В.В.,

- Алиева Т.Д. Антипролиферативное и проапоптотическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала на лейомиому матки *in vivo*. *Проблемы репродукции*. 2014;(3):41-44. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemu-reprodukcii/2014/3/031025-72172014310>.
12. Тихомиров А.Л., Кочарян А.А. Возможности снижения объема интраоперационной кровопотери при органосохраняющем хирургическом лечении миомы матки. *РМЖ*. 2007;15(3):157-159. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vozmoghnosti\\_snigheniya\\_obyema\\_intraoperacionnoy\\_krovopoteri\\_pri\\_organosohranyayuschem\\_hirurgicheskom\\_lechenii\\_miomy\\_matki](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vozmoghnosti_snigheniya_obyema_intraoperacionnoy_krovopoteri_pri_organosohranyayuschem_hirurgicheskom_lechenii_miomy_matki).
13. Коноводова Е.Н., Докуева Р.С.-Э., Якунина Н.А. Железодефицитные состояния в акушерско-гинекологической практике. *РМЖ*. 2011;(20):1228-1231. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Ghelezodeficitnyye\\_sostoyaniya\\_v\\_akusherskoginekologicheskoy\\_praktike](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Ghelezodeficitnyye_sostoyaniya_v_akusherskoginekologicheskoy_praktike).
14. Серов В.Н., Дубровина Н.В., Балушкина А.А. Железодефицитная анемия в гинекологической практике: основные принципы лечения. *РМЖ*. 2011;19(1):1-5. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo>.
- Ghelezodeficitnaya\_anemiya\_v\_ginekologicheskoy\_praktike\_osnovnyye\_principy\_lecheniya.
15. Лебедев В.А., Пашков В.М. Принципы терапии железодефицитной анемии у гинекологических больных. *Трудный пациент*. 2013;(11):33-38. Режим доступа: <http://t-pacient.ru/articles/8075>.
16. Новикова С.В., Логутова Л.С., Боcharova И.И. Оптимизация ведения беременных с высоким инфекционным риском. *РМЖ*. 2015;(1):6-9. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Optimizaciya\\_vedeniya\\_beremennyh\\_s\\_vysokim\\_infekcionnym\\_riskom](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Optimizaciya_vedeniya_beremennyh_s_vysokim_infekcionnym_riskom).

## References

- Tikhomirov A.L. Modern medication of uterine myoma. *Meditsinskiy alfavit = Medical alphabet*. 2017;2(10):17-22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29426469>.
- Konovodova E.N., Dokuyeva R.S.-E., Yakunina N.A. Iron deficiency states in obstetric and gynecological practice. *RMZH = RMJ*. 2011;19(20):1228-1231. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Ghelezodeficitnyye\\_sostoyaniya\\_v\\_akusherskoginekologicheskoy\\_praktike](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Ghelezodeficitnyye_sostoyaniya_v_akusherskoginekologicheskoy_praktike).
- Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I., Nochevkin E.V. Iron deficiency states in obstetrics and gynecology. Edges of the problem. Modern treatment. *RMZH. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Ghelezodeficitnyye\\_sostoyaniya\\_v\\_akusherstve\\_i\\_ginekologiiGrani\\_problemy\\_Sovremennoe\\_lechenie](https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Ghelezodeficitnyye_sostoyaniya_v_akusherstve_i_ginekologiiGrani_problemy_Sovremennoe_lechenie).
- Tatarchuk T.F., Cossey N.V., Red'ko N.A. Antianemic therapy as an important component of treatment of uterine leiomyoma. *Reproduktivnaya ehndokrinologiya = Reproductive Endocrinology*. 2013;(14):7-16. (In Russ.) Available at: <http://reproduct-endo.com/article/view/29875/26678>.
- Gromova O.A., Torshin I.YU., Khadzhdidis A.K. *Clinical and molecular aspects of effective and safe anemia treatment*. Methodical manual. Moscow. 2010; 49 с. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/docplus/g300115.pdf>.
- Gromova O.A., Rakhteyenko A.V., Gromova M.A. Iron deficiency anemia. *Hematology = Gematologiya*. 2016;213-229. (In Russ.) Available at: <https://istina.msu.ru/publications/article/92555717>.
- Donnez J., Hudecek R., Donnez O., Matule D., Arhendt H.J., Zatik J., Kasilovskiene Z., Dumitrascu M.C., Fernandez H., Barlow D.H., Bouchard P., Fauser B.C., Bestel E., Terrill P., Osterloh I., Loumaye E. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2015;103(2):519-27.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.10.038.
- Uvarova Ye.V. Ferrous sulphate matrix complex in the combination hemostatic and restorative treatment of abnormal vaginal bleedings in adolescents. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya = Effective pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology*. 2013;(28):22-31. (In Russ.) Available at: <http://umedp.ru/upload/iblock/4ef/4ef3d63381ff037cf7790f65b0181f4a.pdf>.
- Tikhomirov A.L., Kazenashev V.V., Zayratyants O.V., Manukhin I.B. First clinical-morphological tendencies of the treatment of opatients with myoma of womb with ulipristal acetate. *Ginekologiya = Gynecology*. 2014;16(2):29-33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21691532>.
- Tikhomirov A.L., Kazenashev V.V., Manukhin I.B. Long treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Problemy reprodukcii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2014;(5):63-65. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemu-reprodukcii/2014/5/031025-72172014513>.
- Adamian L.V., Zairat'iants O.V., Tikhomirov A.L., Manukhin I.B., Opalenov K.V., Kazenashev V.V., Alieva T.D. Antiproliferative and proapoptotic effects of the selective progesterone receptor modulator ulipristal on uterine leiomyoma *in vivo*. *Problemy reprodukcii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2014;(3):41-44. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemu-reprodukcii/2014/3/031025-72172014310>.
- Tikhomirov A.L., Kocharyan A.A. Possibilities to reduce the volume of intraoperative blood loss during organ-preserving surgical treatment of uterine myoma. *RMZH = RMJ*. 2007;15(3):157-159. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vozmoghnosti\\_snigheniya\\_obyema\\_intraoperacionnoy\\_krovopoteri\\_pri\\_organosohranyayuschem\\_hirurgicheskom\\_lechenii\\_miomy\\_matki](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vozmoghnosti_snigheniya_obyema_intraoperacionnoy_krovopoteri_pri_organosohranyayuschem_hirurgicheskom_lechenii_miomy_matki).
- Konovodova E.N., Dokuyeva R.S.-E., Yakunina N.A. Iron deficiency states in obstetric and gynecological practice. *RMZH = RMJ*. 2011;(20):1228-1231. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Ghelezodeficitnyye\\_sostoyaniya\\_v\\_akusherskoginekologicheskoy\\_praktike](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Ghelezodeficitnyye_sostoyaniya_v_akusherskoginekologicheskoy_praktike).
- Serov V.N., Dubrovina N.V., Balushkina A.A. Iron deficiency anemia in gynecological practice: basic principles of treatment. *RMZH = RMJ*. 2011;19(1):1-5. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Ghelezodeficitnaya\\_anemiya\\_v\\_ginekologicheskoy\\_praktike\\_osnovnyye\\_principy\\_lecheniya](https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Ghelezodeficitnaya_anemiya_v_ginekologicheskoy_praktike_osnovnyye_principy_lecheniya).
- Lebedev V.A., Pashkov V.M. Treatment of iron deficiency anemia in patients with gynecologic disorders. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2013;(11):33-38. (In Russ.) Available at: <http://t-pacient.ru/articles/8075>.
- Novikova S.V., Logutova L.S., Bocharova I.I. Optimization of management of pregnant women with high infectious risk. *RMZH = RMJ*. 2015;(1):6-9. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Optimizaciya\\_vedeniya\\_beremennyh\\_s\\_vysokim\\_infekcionnym\\_riskom](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Optimizaciya_vedeniya_beremennyh_s_vysokim_infekcionnym_riskom).

## Информация об авторах:

**Тихомиров Александр Леонидович**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: [tikhomiroval@yandex.ru](mailto:tikhomiroval@yandex.ru)

**Сарсания Светлана Иноровна**, к.м.н., врач акушер-гинеколог, специалист ультразвуковой диагностики, Центр репродукции «Санта-Мария»; 127051, Россия, Москва, Цветной бульвар, д. 25, стр. 5; e-mail: [svisa@yandex.ru](mailto:svisa@yandex.ru)

## Information about the authors:

**Aleksandr L. Tikhomirov**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Federal State Educational Institution of Higher Education «A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20, bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: [tikhomiroval@yandex.ru](mailto:tikhomiroval@yandex.ru)

**Svetlana I. Sarsaniya**, Cand. of Sci. (Med), Obstetrician-gynecologist, Specialist of Ultrasound Diagnostics, «Santa Maria» Reproduction Center; 25, bldg. 5, Tsvetnoy Boulevard, Moscow, 127051, Russia; e-mail: [svisa@yandex.ru](mailto:svisa@yandex.ru)

# Гормональные и ультразвуковые особенности формирования фетоплацентарного комплекса у женщин с доброкачественными опухолями матки

Э.Ф. Хамидуллина<sup>✉1</sup>, e-mail: khamidullina2012@mail.ru

Л.Ю. Давидян<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-1049-1830, e-mail: dliana2009@mail.ru

Д.Р. Касимова<sup>2</sup>, e-mail: drk73@mail.ru

А.Ю. Богдасаров<sup>1</sup>, e-mail: a.bogdasarov@mail.ru

<sup>1</sup> Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42

<sup>2</sup> Ульяновская областная клиническая больница; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, д. 7

## Резюме

**Цель и задачи исследования** – выделение гормональных, биохимических и ультразвуковых особенностей течения беременности у женщин с опухолевыми заболеваниями матки.

**Результаты.** Нами было проведено полное клиническое обследование и проспективное наблюдение 182 беременных женщин. Из них основную группу составили 98 родильниц с верифицированным диагнозом «миома матки» и/или «эндометриоз», имевшие место до гестации, но не препятствующие наступлению беременности. Группу сравнения составили 84 женщины с физиологической беременностью.

Проведенные исследования показали, что в основной группе беременных у 14 женщин была выявлена мутация С677Т (Ala222Val) Т/Т, в то время как в группе сравнения генетическое снижение ферментной активности было определено только у 2. Соответственно, содержание гомоцистеина: в группе сравнения этот показатель был почти в 3 раза ниже, чем в основной группе. Наименьшие значения содержания эстриола и ХГЧ в основной группе выявлены у женщин с ГГЦ и миомой матки, у женщин без ГГЦ содержание эстриола и ХГЧ было больше. Было установлено, что практически у всех пациенток с ГГЦ имел место субклинический гипотиреоз.

УЗИ-сканирование и биохимические исследования в начале 2-го триместра: УЗИ-маркеров отклонений в нормальном развитии плода ни у одной женщины в обеих группах выявлено не было, однако признаки ретрохориальной гематомы были выявлены у 57 женщин основной группы, что подтверждалось клиническими проявлениями и предыдущими УЗИ в более ранние сроки гестации.

**Вывод.** Таким образом, у женщин с ГГЦ и миомой матки формирование плаценты сопровождается относительной гормональной недостаточностью, что клинически проявляется угрозой прерывания беременности в ранние сроки, однако при соответствующей коррекции в рамках проведения сохраняющей терапии вынашивание беременности возможно. Вместе с тем вопросы профилактики развития недостаточности фетоплацентарного комплекса заслуживают дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** гомоцистеин, метилентетрагидрофолатредуктаза, тиреотропный гормон, тироксин, первый триместр беременности

**Для цитирования:** Хамидуллина Э.Ф., Давидян Л.Ю., Касимова Д.Р., Богдасаров А.Ю. Гормональные и ультразвуковые особенности формирования фетоплацентарного комплекса у женщин с доброкачественными опухолями матки. *Медицинский совет.* 2019;(13):184-190. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-184-190.

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

## Hormonal and ultrasound features of formation of feto-placental complex in women with beneficial tumours of the uterus

El'mira F. Khamidullina<sup>✉1</sup>, e-mail: khamidullina2012@mail.ru

Liana Yu. Davidyan<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-1049-1830, e-mail: dliana2009@mail.ru

Dilyara R. Kasymova<sup>2</sup>, e-mail: drk73@mail.ru

Azat Yu. Bogdasarov<sup>1</sup>, e-mail: a.bogdasarov@mail.ru

<sup>1</sup> Ulyanovsk State University; 42, Lva Tolstogo Street, Ulyanovsk, 432017, Russia

<sup>2</sup> Ulyanovsk Regional Clinical Hospital; 7, Tret'ego Internatsionala Street, Ulyanovsk, 432017, Russia

## Abstract

**The purpose and objectives of the study** is to identify the hormonal, biochemical and ultrasound features of the gestation course in women with beneficial tumours of the uterus.

**Results.** We conducted a complete clinical examination and prospective observation of 182 pregnant women. Of which, 98 puerperas with a verified diagnosis of uterine fibroids and/or endometriosis, which developed before gestation, but did not prevent the onset of pregnancy, were included into the main group. The comparison group included 84 women with physiological pregnancy.

The studies showed that 14 pregnant women in the main group had C677T (Ala222Val) T/T mutation, while only 2 women in the comparison group had a decrease in enzyme activity due to genetic mutation. Accordingly, the homocysteine level was almost 3 times lower in the comparison group than in the main group.

The women with hyperhomocysteinemia (HHC) and uterine fibroid in the main group showed the lowest estriol level and hCG level, while women without HHC had higher estriol level and hCG levels. It was found that almost all patients with HHC had subclinical hypothyroidism.

Ultrasound imaging and biochemical tests at the beginning of the 2nd trimester: no ultrasound markers of fetal anomalies were identified in women from both groups; however, signs of retrochorial hematoma were detected in 57 women from the main group, which was confirmed by clinical manifestations and previous ultrasound imaging in earlier gestation periods.

**Conclusion.** Thus, placenta formation in women with HHC and uterine fibroids is accompanied by relative hormonal insufficiency, which is clinically manifested as a threat of miscarriage in the early stages, but carrying a child is possible due to appropriate management of a patient as part of the preserving therapy.

However, the issue of preventing the development of fetoplacental insufficiency is a valid one for further investigation.

**Keywords:** homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase, thyroid stimulating hormone, thyroxine, first trimester of pregnancy

**For citation:** Khamidullina E.F., Davidyan L.Yu., Kasymova D.R., Bogdasarov A.Yu. Hormonal and ultrasound features of formation of feto-placental complex in women with beneficial tumors of the uterus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):184-190. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-184-190.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Исследования гестационного процесса у женщин с доброкачественными опухолевыми заболеваниями матки в литературе в основном касаются процесса родов и осложнений послеродового периода [1, 2].

Поскольку возраст заболевания миомой матки неуклонно снижается, а репродуктивная функция таких женщин обычно сохранена, вопросы, относящиеся к течению, развитию возможных осложнений и тактике ведения беременности у таких пациенток, заслуживают особого внимания [3–5].

В последние годы появились исследования, касающиеся патогенеза недостаточности фетоплацентарного комплекса у женщин с догестационными изменениями ангиогенеза [6, 7]. Одним из вероятных механизмов развития сосудистых патологий и оксидативного стресса и связанных с ними дисгормональных изменений в органах репродуктивной системы рассматривается гипергомоцистеинемия [7–10].

В связи с изложенными нами были изучены биохимические, ультразвуковые и клинические характеристики течения беременности у женщин с миомой матки.

**Цель исследования** – выделение гормональных, биохимических, клинических и ультразвуковых особенностей течения беременности у женщин с опухолевыми заболеваниями матки.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было проведено полное клиническое обследование и проспективное наблюдение 182 беременных женщин, родоразрешенных в условиях Областной клинической больницы №1 (г. Ульяновск) с 2015 по 2019 г.

Из них основную группу составили 98 родильниц с верифицированным диагнозом «миома матки» и/или

«эндометриоз», имевшие место до гестации, но не препятствующие наступлению беременности. Группу сравнения составили 84 женщины с физиологической беременностью без анамнестических указаний на опухолевые заболевания матки. Возраст женщин в группах колебался от 28 до 39 лет и в среднем составил  $31,1 \pm 0,6$  года в основной группе и  $30,2 \pm 0,7$  лет – в группе сравнения ( $p > 0,005$ ).

Отметим, что у всех пациенток основной группы миома матки была выявлена до беременности. Единичные субсерозные узлы размером не более 50 мм были выявлены у 53 ( $54,1 \pm 5,1\%$ ), множественные субсерозные узлы размером не более 50 мм регистрировались у 17 ( $17,3 \pm 3,8\%$ ) беременных. Интерстициальная локализация узлов определялась у 5 ( $5,1 \pm 2,2\%$ ) женщин. Отметим, что у этих пациенток миома матки сочеталась с аденомиозом, дифференцированным до наступления беременности. Смешанное расположение миоматозных узлов (субсерозное и интерстициальное) было отмечено у 23 ( $23,5 \pm 4,2\%$ ) пациенток. Диспансерное наблюдение по поводу миомы матки до беременности в среднем составило  $4,5 \pm 0,3$  года. Длительность заболевания колебалась от 2 до 9 лет. Консервативную терапию опухоли до наступления настоящей беременности получали 26 ( $26,5 \pm 4,5\%$ ) пациенток основной группы в течение 6 мес. – 1 года. Лечение было направлено в основном на поддержку второй фазы менструального цикла и локальной дисгормонемии (производные дидрогестерона и прогестерона). 32 ( $32,6 \pm 4,8\%$ ) женщины за 3–6 мес. до наступления настоящей беременности использовали комбинированные оральные контрацептивы.

Акушерский анамнез свидетельствовал о том, что первобеременных женщин в основной группе было 36 ( $36,7 \pm 4,9\%$ ), в группе сравнения – 31 ( $36,9 \pm 5,3\%$ ) ( $p > 0,005$ ). Что касается повторнородящих – в основной группе их было 42 ( $42,9 \pm 5,0\%$ ), в группе сравнения – 38 ( $45,2 \pm 5,5\%$ ) ( $p > 0,005$ ). Всего имевших в анамнезе беременности в осно-

вой группе было 62 ( $63,2 \pm 4,9\%$ ) женщины, в группе сравнения – 53 ( $63,1 \pm 5,3\%$ ) ( $p > 0,005$ ). Число женщин с физиологическими родами в анамнезе в основной группе составило 10 ( $19,4 \pm 5,1\%$ ), в то время как в группе сравнения таких женщин было 35 ( $66,0 \pm 6,6\%$ ) ( $p < 0,001$ ).

Оперативными родами по показаниям со стороны матери предыдущая беременность закончилась у 16,1  $\pm$  4,7% женщин основной группы и только у 2 ( $3,8 \pm 2\%$ ) из группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Беременностей, закончившихся оперативным родами со стороны плода, в основной группе было 10 ( $16,1 \pm 4,7\%$ ), в группе сравнения – только одна женщина ( $1,9 \pm 1,9\%$ ) ( $p < 0,001$ ). Что касается женщин, имевших в анамнезе преждевременные роды, поздние выкидыши и привычное невынашивание, то такие пациентки регистрировались нами только в основной группе – 3 ( $4,8 \pm 2,7\%$ ), 1 ( $1,6 \pm 1,6\%$ ) и 5 ( $8,1 \pm 3,5\%$ ). Артифициальные аборт в анамнезе были у 2 ( $3,2 \pm 2,3\%$ ) пациенток основной группы и у 12 ( $22,6 \pm 5,8\%$ ) женщин группы сравнения ( $p < 0,001$ ). На замершую беременность в раннем сроке указали 5 ( $8,1 \pm 3,5\%$ ) женщин основной группы и одна ( $1,9 \pm 1,9\%$ ) в группе сравнения ( $p > 0,05$ ).

Что касается гинекологического анамнеза до наступления настоящей беременности, то на отсутствие гинекологических заболеваний в анамнезе указали только 2 ( $2,0 \pm 1,4\%$ ) женщины основной группы и 39 ( $46,4 \pm 5,5\%$ ) группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Среднее число заболеваний, приходящееся на одну женщину в основной группе, составило  $3,45 \pm 0,2$ , а в группе сравнения –  $0,54 \pm 0,1$  ( $p < 0,001$ ). Наиболее распространенными в основной группе явились воспалительные заболевания шейки матки – на них указали 82 ( $83,7 \pm 3,7\%$ ) пациентки основной группы и 17 ( $20,2 \pm 4,4\%$ ) – группы сравнения ( $p < 0,001$ ). На втором месте по распространенности пациентки основной группы указали на болевые состояния, связанные с менструальным циклом, – 75 ( $76,5 \pm 4,3\%$ ), в группе сравнения таких пациенток было 11 ( $13,1 \pm 3,7\%$ ) женщин соответственно ( $p < 0,001$ ). Часть женщин основной группы указывали на особенности менструального цикла до наступления настоящей беременности, такие как обильные и частые менструации при регулярном цикле – 2 ( $22,4 \pm 4,2\%$ ). В группе сравнения – 5 ( $5,9 \pm 2,6\%$ ) соответственно ( $p < 0,001$ ). Такая патология, как железистая гиперплазия эндометрия и бесплодие в анамнезе, была отмечена только женщинами основной группы: 5 ( $5,1 \pm 2,2\%$ ) и 4 ( $4,1 \pm 2,0\%$ ) соответственно. В группе сравнения указаний на эти заболевания не было.

Настоящая беременность у 64 ( $65,3\%$ ) женщин основной группы осложнилась «Хронической фетоплацентарной недостаточностью» (код МКБ-Х О43, включающий дисфункцию плаценты – О43.8 и признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери О36.3, а также недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери О36.5) различной степени тяжести. В послеродовом периоде диагноз подтверждался гистологическим исследованием плацентарной ткани. У остальных 34 ( $34,7\%$ ), получавших догестационную подготовку и

комплексную профилактику фетоплацентарной недостаточности по составленному нами протоколу, беременность и роды протекали без осложнений.

Все женщины выделенных групп были обследованы в соответствии с действующим приказом МЗ РФ 572 от 1.11.2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»» (с изменениями и дополнениями).

Отметим, что не у всех женщин беременность была планируемая, часть женщин забеременели спонтанно, не получая никакой догестационной подготовки и предварительного обследования.

Принципы догестационной подготовки женщин, вошедших в исследование, включали в себя:

1. Обследование (гомоцистеин, метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR). Выявление мутации A1298C (Glu429Ala), глюкоза, гликированный гемоглобин, холестерин и фракции, АСТ, АЛТ, билирубин, Д-димер, коагулограмма, ПЦР на хламидии, уреоплазму, микоплазму, бакпосев из цервикального канала, ВИЧ, гепатиты, ЭДС, тиреотропный гормон и тироксин).
2. Оценку состояния репродуктивного здоровья женщин на основании проведенных лабораторных исследований.
3. Коррекцию выявленных нарушений в течение 3–6 месяцев перед планируемой гестацией, при необходимости повторное обследование.
4. Консультацию терапевта
5. Рекомендации по питанию, режиму, физическим нагрузкам.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с использованием стандартных статистических программ Statistica версии 6.0 (рус.). Достоверность различий между показателями оценивалась при помощи вычисления t-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенные исследования свидетельствовали о том, что в основной группе беременных у 14 ( $14,3 \pm 3,6\%$ ) женщин была выявлена мутация С677Т (Ala222Val) Т/Т, в то время как в группе сравнения генетическое снижение ферментной активности было определено только у 2 ( $2,4 \pm 1,7\%$ ) пациенток ( $p < 0,001$ ). Соответственно, содержание гомоцистеина также было различным: в основной группе его среднее содержание составило  $13,1 \pm 1,4$  мкмоль/л, в группе сравнения этот показатель был почти в 3 раза ниже –  $4,5 \pm 1,1$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ).

Что касается значений исследования гормонов щитовидной железы, то в основной группе среднее значение тиреотропного гормона (ТТГ) составило  $4,1 \pm 0,2$  мЕд/л, в группе сравнения –  $2,1 \pm 0,6$  мЕд/л ( $p < 0,01$ ), тироксина –  $10,1 \pm 0,2$  и  $16,3 \pm 0,3$  пмоль/л ( $p < 0,001$ ) и антител к тиреопероксидазе (Ат ТПО) –  $46,2 \pm 0,4$  и  $12,8 \pm 0,2$  Ед/мл ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Учитывая полученные данные, мы проанализировали, за счет чего были получены такие различия в показате-

лях. Для этого в основной группе ранжировали показатели гомоцистеина, способные повлиять на средние результаты биохимических и гормональных показателей в группе. Было установлено, что 50 (51,0 ± 5,1%) женщин имеют легкую степень гипергомоцистеинемии (ГГЦ), при этом индивидуальные уровни гомоцистеина в крови у них колеблются от 16 до 27 мкмоль/л, у оставшихся 48 (48,9 ± 5,1%) беременных индивидуальные показатели находятся в пределах 3,1–5,0 мкмоль/л, что соответствует нормальным показателям при беременности.

Что касается группы сравнения, то показатели гомоцистеина у всех женщин находились в физиологических пределах и не превышали 6,0 мкмоль/л. Изучение индивидуальных показателей содержания тиреоидных гормонов также заслуживало внимания. Было установлено, что практически у всех пациенток с ГГЦ имел место субклинический гипотиреоз (по заключению эндокринолога) – таких женщин в основной группе было 47 (48,0 ± 5,1%), в группе сравнения только 2 (2,4 ± 1,7) ( $p < 0,001$ ).

В начале второго триместра беременности всем женщинам был проведен первый неонатальный скрининг, включающий УЗИ-сканирование и биохимические исследования. Для более четкого представления о формировании фетоплацентарного комплекса биохимические значения показателей ХГЧ и АФП были переведены нами в единицы МоМ (МоМ = значение ХГЧ (АФП) по результатам биохимического анализа/среднее значение ХГЧ (АФП) для конкретного срока беременности). Отметим, что показатель ХГЧ в норме составляет 0,45–2,0 МоМ, а АФП – 0,5–2,5 МоМ. Результаты приведены в таблице 1.

● **Таблица 1.** Показатели I неонатального скрининга (12–14 нед. беременности) женщин сравниваемых групп (M ± m)

● **Table 1.** Indicators of neonatal screening I (12–14 weeks of gestation) in women of the compared groups (M ± m)

Показатель, ед. измерения	Группы женщин (M ± m)		P <sub>1-2</sub>
	Основная группа (n = 98)	Группа сравнения (n = 84)	
АФП (МоМ)	1,22 ± 0,1	1,27 ± 0,1	>0,05
ХГЧ (МоМ)	0,7 ± 0,1	1,6 ± 0,2	<0,001
РАРР-А (ЕД/л)	3,2 ± 0,3	3,5 ± 0,4	>0,05
Эстриол св. (нмоль/л)	7,2 ± 0,4	11,8 ± 0,2	<0,001
УЗИ-признаки ретрохориальной гематомы (абс. число – % ± m)	57 58,1 ± 5,0	-	-

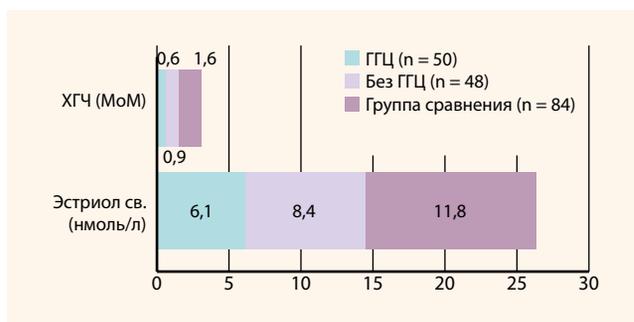
P<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

Отметим, что при проведении первого скрининга УЗИ-маркеров отклонений в нормальном развитии плода ни у одной женщины в обеих группах выявлено не было, однако признаки ретрохориальной гематомы были выявлены у 57 (58,1 ± 5,0%) женщин основной группы, что подтверждалось клиническими проявлениями и предыдущими УЗИ в более ранние сроки гестации.

Вместе с тем, несмотря на то, что все биохимические показатели неонатального скрининга укладывались в физиологическую норму, уровень содержания ХГЧ и свободного эстриола у женщин основной группы был достоверно ниже, чем в группе сравнения. Так, в основной группе содержание ХГЧ находилось в пределах 0,7 ± 0,1 МоМ, в то время как в группе сравнения – 1,6 ± 0,2 МоМ ( $p < 0,001$ ). Что касается уровня св. эстриола, то в основной группе его среднее содержание было в пределах 7,2 ± 0,4 нмоль/л, в группе сравнения – 11,8 ± 0,2 нмоль/л ( $p < 0,001$ ). Учитывая тот факт, что ХГЧ и эстриол являются основными факторами, отражающими процессы формирования плаценты, нами было проведено ранжирование женщин по уровню их содержания (рис.).

● **Рисунок.** Ранжирование женщин по уровню содержания ХГЧ и св. эстриола в сыворотке крови (12–14 нед. беременности)

● **Figure.** Ranking women by hCG level and serum unconjugated oestriol level (12–14 weeks of gestation)



Наименьшие значения содержания эстриола в основной группе были получены от женщин с ГГЦ и миомой матки – 6,1 ± 0,1 нмоль/л, у женщин без ГГЦ содержание эстриола было выше и составило 8,4 ± 0,2 нмоль/л ( $p < 0,001$ ). Что касается ХГЧ, то по его содержанию были те же тенденции: наименьшее значение регистрировалось у женщин с ГГЦ – 0,6 ± 0,1 и 0,9 ± 0,1 МоМ соответственно ( $p < 0,05$ ).

Второй неонатальный скрининг включал в себя УЗИ плода с доплерометрией, а также определение содержания АФП и ХГЧ. Исследование проводилось на 20-й нед. беременности (табл. 2).

● **Таблица 2.** Показатели II неонатального скрининга (19–21 нед. беременности) женщин сравниваемых групп во втором триместре беременности (M ± m)

● **Table 2.** Indicators of neonatal screening II (19–21 weeks of gestation) in women of the compared groups in the second trimester of pregnancy (M ± m)

Показатель, ед. измерения	Группы женщин (M ± m)		P <sub>1-2</sub>
	Основная группа (n = 98)	Группа сравнения (n = 84)	
АФП (МЕ/мл)	21,8 ± 2,7	22,6 ± 2,2	>0,05
ХГЧ (МЕ/мл)	37,4 ± 3,2	56,9 ± 3,1	<0,001

P<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

● **Таблица 3.** Показатели доплерометрии (19–21 нед. беременности) женщин сравниваемых групп (M ± m)  
 ● **Table 3.** Dopplerometry indices (19–21 weeks of gestation) in women of the compared groups (M ± m)

Показатель	Группы женщин (M ± m)						P <sub>1-2</sub>
	Основная группа (n = 98)			Группа сравнения (n = 84)			
	СДО <sup>1</sup>	ПИ <sup>2</sup>	ИР <sup>3</sup>	СДО	ПИ	ИР	
Среднемозговая артерия плода (СМА)	3,7 ± 0,1	2,1 ± 0,3	0,74 ± 0,1	3,5 ± 0,2	2,3 ± 0,1	0,72 ± 0,2	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05
Артерия пуповины 1 (АП1)	3,2 ± 0,2	1,34 ± 0,1	0,69 ± 0,1	3,4 ± 0,2	1,27 ± 0,2	0,67 ± 0,2	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05
Артерия пуповины 2 (АП2)	3,3 ± 0,1	1,32 ± 0,1	0,68 ± 0,1	3,4 ± 0,1	1,29 ± 0,2	0,66 ± 0,2	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05
Маточная артерия левая (МАЛ)	2,1 ± 0,1	1,2 ± 0,2	0,54 ± 0,1	1,9 ± 0,2	1,4 ± 0,1	0,55 ± 0,1	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05
Маточная артерия правая (МАП)	2,3 ± 0,2	1,3 ± 0,1	0,58 ± 0,1	2,2 ± 0,1	1,5 ± 0,1	0,52 ± 0,2	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05

P<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

Полученные результаты биохимического исследования женщин в 19–21 нед. беременности свидетельствовали о том, что, несмотря на то, что показатели АФП и ХГЧ укладывались в пределы физиологической нормы, достоверная разница в уровне ХГЧ продолжала сохраняться в сравниваемых группах. Содержание ХГЧ в основной группе составило 37,4 ± 3,2 МЕ/мл, в то время как в группе сравнения – 56,9 ± 3,1 МЕ/мл (p < 0,001) при нормальных лабораторных показателях для этого срока гестации в пределах 25,5–177,00 МЕ/мл. Среднее содержание АФП в основной группе составило 21,8 ± 2,7 МЕ/мл, в группе сравнения – 22,6 ± 2,2 МЕ/мл (p > 0,05) при лабораторной норме 5,22–65,42 МЕ/мл. Для оценки состояния плода и рисков задержки его развития мы проанализировали данные доплерометрии фетоплацентарного комплекса (табл. 3).

Оценивая кровоток в маточных артериях, сосудах пуповины и среднемозговой артерии плодов, отметим, что достоверной разницы в показателях сравниваемых групп получено не было. Несмотря на достаточно широкий диапазон показателей у всех без исключения женщин сравниваемых групп, нарушения кровотока выявлено не было и развитие плодов соответствовало гестационному сроку, т.е. компенсационные механизмы позволяли нормально развиваться плоду, несмотря на различия в биохимических показателях.

Далее нами были проанализированы показатели общего анализа крови в сочетании с гемостазиологическими данными обследуемых женщин (табл. 4).

Рассматривая результаты общего анализа крови к 30-й нед. развития плода, отметим, что у большинства женщин основной группы регистрировалась анемия (преимущественно легкой степени), при этом показатели гемоглобина были достоверно ниже, чем у женщин с физиологической беременностью, – 108,4 ± 2,4 и 118,9

± 1,8 г/л (p < 0,001). Число эритроцитов в крови также было достоверно ниже – 3,2 ± 0,4 × 10<sup>12</sup>/л и 4,2 ± 0,2 × 10<sup>12</sup>/л соответственно (p < 0,05). Достоверные различия были отмечены также в показателях СОЭ – в основной группе этот показатель составил 37,1 ± 0,4 мм/ч, в группе

● **Таблица 4.** Показатели общего анализа крови беременных в первом триместре (M ± m)

● **Table 4.** Indicators of Complete Blood Count in the pregnant women in the first trimester (M ± m)

Показатель периферической крови, ед. измерения	Группы женщин (M ± m)		P <sub>1-2</sub>
	Основная группа (n = 98)	Группа сравнения (n = 84)	
Гемоглобин (г/л)	108,4 ± 2,4	118,9 ± 1,8	<0,001
Гематокрит (%)	31,9 ± 1,6	35,1 ± 0,4	>0,05
Эритроциты (10 <sup>12</sup> /л)	3,2 ± 0,4	4,2 ± 0,2	<0,05
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	190,6 ± 12,3	224,2 ± 18,5	>0,05
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	7,7 ± 0,5	8,1 ± 0,4	>0,05
Эозинофилы (%)	2,3 ± 0,1	2,7 ± 0,2	>0,05
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	3,2 ± 0,3	3,6 ± 0,2	>0,05
Базофилы (BA%)	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,2	>0,05
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	56,2 ± 3,3	53,8 ± 3,4	>0,05
Лимфоциты (%)	22,7 ± 1,8	24,2 ± 1,3	>0,05
Моноциты (%)	4,7 ± 0,4	4,2 ± 0,6	>0,05
Ретикулоциты (%)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	>0,05
СОЭ (мм/ч)	37,1 ± 0,4	35,8 ± 0,2	<0,05

P<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

сравнения –  $35,8 \pm 0,2$  мм/ч ( $p < 0,05$ ). По остальным параметрам общего анализа крови достоверной разницы выявлено не было, что свидетельствовало об адаптации организма женщин основной группы к течению гестационного процесса. Всем женщинам с анемией были назначены препараты железа, витаминотерапия, проведена коррекция ранее назначенной фармакологической поддержки.

Показатели гемостазиограммы отражены в *таблице 5*.

● **Таблица 5.** Показатели гемостаза беременных во втором триместре ( $M \pm m$ )

● **Table 5.** Indicators of hemostasis in pregnant women in the second trimester ( $M \pm m$ )

Показатель периферической крови, ед. измерения	Группы женщин ( $M \pm m$ )		$P_{1-2}$
	Основная группа ( $n = 98$ )	Группа сравнения ( $n = 84$ )	
АЧТВ (сек)	$20,1 \pm 0,8$	$17,4 \pm 0,6$	$<0,05$
Фибриноген (г/л)	$5,8 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,6$	$<0,05$
Антитромбин III (%)	$100,2 \pm 3,5$	$88,2 \pm 3,2$	$<0,05$
Протромбиновый индекс по Квику (%)	$125,1 \pm 3,5$	$108,2 \pm 3,1$	$<0,001$
Д-димер (нг/мл)	$326,1 \pm 5,2$	$251,1 \pm 4,9$	$<0,001$

$P_{1-2}$  – показатель достоверности различия данных у беременных в сравниваемых группах.

Оценивая результаты коагулограммы, отметим, что, несмотря на сохраняющиеся границы физиологической нормы беременных в обеих группах, средние показатели

у женщин с опухолевыми процессами матки были достоверно выше, чем в группе сравнения. Так, среднее содержание фибриногена в основной группе составило  $5,8 \pm 0,1$  г/л, в то время как в группе сравнения –  $4,2 \pm 0,6$  г/л, ( $p < 0,05$ ), Д-димера –  $326,1 \pm 5,2$  и  $251,1 \pm 4,9$  нг/мл соответственно ( $p < 0,001$ ). Также был выше протромбиновый индекс:  $125,1 \pm 3,5$  и  $108,2 \pm 3,1\%$  ( $p < 0,001$ ) и АЧТВ  $20,1 \pm 0,8$  и  $17,4 \pm 0,6$  сек ( $p < 0,05$ ) соответственно. Полученные результаты свидетельствовали о напряженности адаптационных процессов гемостаза и указывали на возможность развития поздних гестационных осложнений.

Отметим, что второй триместр развития беременности в обеих группах был наиболее стабильным, случаев госпитализации по поводу развития каких-либо осложнений зарегистрировано не было.

## ВЫВОД

Таким образом, можно сделать вывод, что у женщин с ГГЦ и миомой матки формирование плаценты сопровождается относительной гормональной недостаточностью, что клинически проявляется угрозой прерывания беременности в ранние сроки, однако при соответствующей коррекции в рамках проведения сохраняющей терапии вынашивание беременности возможно. Однако вопросы профилактики развития недостаточности фетоплацентарного комплекса заслуживают дальнейших исследований.



Поступила / Received 08.08.2019  
Отрецензирована / Review 29.08.2019  
Принята в печать / Accepted 25.08.2019

## Список литературы

- Петров Ю.А., Оздоева И.М.-Б., Султыгова Л.А., Прокопцова А.А. Беременность и роды при фибромиоме матки. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2019;(3):76-80. Режим доступа: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=12687>.
- Фоминова Г.В., Ляличкина Н.А., Косенко Ю.Ю., Фоминова И.С., Захаров А.А. Течение гестационного процесса и родоразрешение пациенток с миомой матки. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(4). Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27718>.
- Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011;7(1):52-59. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/prognozirovanie-i-diagnostika-platsentarnoy-nedostatochnosti-na-osnove-markerov-endotelialnoy-disfunktsii-detsidualizatsii-apoptoza>.
- Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А., Шарыпова М.А. Патогенетическое обоснование диагностики и догестационной профилактики эмбриоплацентарной дисфункции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012;11(1):5-11. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17754054>.
- Палади Г., Илиади-Тулбуре К., Табуйка У. Задержка роста плода: диагностика и оптимальный метод родоразрешения. *Акушерство и гинекология*. 2011;(5):45-48. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Zaderjka-rosta-ploda-diagnostika-i-optimalnyi-metod-rodorazresheniya.html>.
- Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Копылова Ю.В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013;7(3):15-19. Режим доступа: <http://www.gyn.su/article.php?what=168>.
- Sharma D., Sharma P., Shastri S.J. Genetic, metabolic and endocrine aspect of Intrauterine growth restriction: an update. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(19):2263-2275. doi: 10.1080/14767058.2016.1245285.
- Zhang S., Regnault T.R., Barker P.L., Botting K.J., McMillen I.C., McMillan C.M., Roberts C.T., Morrison J.L. Placental adaptations in growth restriction. *Nutrients*. 2015;7(1):360-89. doi: 10.3390/nu7010360.
- Озолина Л.А., Лапина И.А., Кашежева А.З. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития сосудистой патологии при эстрогендефицитных состояниях. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2006;(2):23-26. Источник: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=145170>.
- Yilmaz N. Relationship between paraoxonase and homocysteine: crossroads of oxidative diseases. *Arch Med Sci*. 2012;8(1):138-53. doi: 10.5114/aoms.2012.27294.

## References

- Petrov Yu.A., Ozdoyeva I.M.-B., Sultygova L.A., Prokoptsova A.A. Pregnancy and childbirth in uterine fibromioma. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International journal of applied and fundamental research*. 2019;(3):76-80. (In Russ.) Available at: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=12687>.
- Fominova G.V., Lyalichkina N.A., Kosenko Yu.Yu., Fominova I.S., Zakharov A.A. The course of the gestational process and delivery of patients with uterine myoma. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2018;(4). (In Russ.) Available at: <http://science-education.ru/en/article/view?id=27718>.

- Lipatov I.S., Tezиков Yu.V. Prognosis and diagnostics for placental insufficiency according to markers of endothelial dysfunction, decidual, apoptosis and cellular proliferation. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of medical scientific Research*. 2011;7(1):52-59. (In Russ.) Available at: [http://www.ssmj.ru/system/files/2011101\\_052-059.pdf](http://www.ssmj.ru/system/files/2011101_052-059.pdf).
- Strizhakov A.N., Tezиков Yu.V., Lipatov I.S., Agarkova I.A., Sharypova M.A. Pathogenetic rationale for diagnosing and pregestational prevention of embryoplacental dysfunction. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2012;11(1):5-11. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17754054>.
- Paladi G., Iliadi-Tulbure K., Tabuika U. Fetal growth retardation: diagnosis and optimal delivery method. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2011;5(5):45-48. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Zaderjka-rosta-ploda-dagnostika-i-optimalnyi-metod-rodorazresheniya.html>.
- Makarov O.V., Volkova E.V., Lysyuk E.Yu., Kopylova Yu.V. Fetoplacental angiogenesis in pregnant women with placental insufficiency. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2013;7(3):13-19. (In Russ.) Available at: <http://www.gyn.su/article.php?what=168>.
- Sharma D., Sharma P., Shastri S.J. Genetic, metabolic and endocrine aspect of Intrauterine growth restriction: an update. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(19):2263-2275. doi: 10.1080/14767058.2016.1245285.
- Zhang S., Regnault T.R., Barker P.L., Botting K.J., McMillen I.C., McMillan C.M., Roberts C.T., Morrison J.L. Placental adaptations in growth restriction. *Nutrients*. 2015;7(1):360-89. doi: 10.3390/nu7010360.
- Ozolinya L.A., Lapina I.A., Kashezhev A.Z. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the development of vascular pathology in estrogen-deficient conditions. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist*. 2006;2(2):23-26. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=145170>.
- Yilmaz N. Relationship between paraoxonase and homocysteine: crossroads of oxidative diseases. *Arch Med Sci*. 2012;8(1):138-53. doi: 10.5114/aoms.2012.27294.

### Информация об авторах:

**Хамидулина Эльмира Фирдинатовна**, очный аспирант кафедры последипломного образования и семейной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет»; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; e-mail: [khamidullina2012@mail.ru](mailto:khamidullina2012@mail.ru)

**Давидян Лиана Юрьевна**, д.м.н., профессор, врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет»; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; e-mail: [dliana2009@mail.ru](mailto:dliana2009@mail.ru)

**Касьмова Диляра Ринатовна**, врач ультразвуковой диагностики, заведующая консультативно-диагностическим отделением Перинатального центра, Государственное учреждение здравоохранения «Ульяновская областная клиническая больница»; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, д. 7; e-mail: [drk73@mail.ru](mailto:drk73@mail.ru)

**Богдасаров Азат Юрьевич**, д.м.н., профессор, акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет»: 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; e-mail: [a.bogdasarov@mail.ru](mailto:a.bogdasarov@mail.ru)

### Information about the authors:

**El'mira F. Khamidullina**, a full time postgraduate student, Chair for Postgraduate Education and Family Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ulyanovsk State University»; 42, Lva Tolstogo Street, Ulyanovsk, 432017, Russia; e-mail: [khamidullina2012@mail.ru](mailto:khamidullina2012@mail.ru)

**Liana Yu. Davidyan**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Obstetrics and Gynecology Doctor of the Highest Qualification Grade, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ulyanovsk State University»; 42, Lva Tolstogo Street, Ulyanovsk, 432017, Russia; e-mail: [dliana2009@mail.ru](mailto:dliana2009@mail.ru)

**Dilyara R. Kasymova**, Ultrasonic Medical Investigation Specialist, Head of Consultative and Diagnostic Department of Perinatal Center, State Healthcare Institution «Ulyanovsk Regional Clinical Hospital»; 7, Tret'ego Internatsionala Street, Ulyanovsk, 432017, Russia; e-mail: [drk73@mail.ru](mailto:drk73@mail.ru)

**Azat Yu. Bogdasarov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Obstetrics and Gynecology Doctor of the Highest Qualification Grade, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ulyanovsk State University»: 42, Lva Tolstogo Street, Ulyanovsk, 432017, Russia; e-mail: [a.bogdasarov@mail.ru](mailto:a.bogdasarov@mail.ru)

### Новости

## ВОЗ: СМЕРТНОСТЬ СРЕДИ НОВОРОЖДЕННЫХ УПАЛА В ДВА РАЗА С 2000 ГОДА

Смертность среди беременных женщин и новорожденных постепенно снижается, благодаря совершенствованию медицинской помощи и повышению ее доступности. Тем не менее все равно где-то в мире каждые 11 секунд умирает младенец или беременная женщина. Согласно опубликованным данным, с 2000 г. смертность у детей сократилась примерно на 50%, а материнская смертность – примерно на треть. Однако, по последним сведениям, глобальная смертность детей (до 15 лет) в 2018 г. составила 6,2 млн человек, также из-за осложнений беременности и родов умерло более 290 тыс. женщин в 2017 г. В возрастной категории до 5 лет во всем мире умерло 5,3 млн детей, причем больше половины случаев произошли в первый месяц жизни. Эксперты ВОЗ призвали правительства стран инвестировать в

повышение доступности медицинской помощи, так как именно она способна предотвратить летальные исходы у беременных и детей. В бедных африканских странах, в которых остро стоит проблема недостаточной доступности, смертность среди беременных женщин в 50 раз выше, чем в богатых странах. Также вероятность смерти в течение первого месяца жизни у африканских новорожденных в 10 раз выше.

## ПЕРЕЧЕНЬ ЖНВЛП БУДЕТ РАСШИРЕН В 2020 ГОДУ

Минздрав РФ планирует расширить перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, включив в него в 2020 г. еще 24 препарата.

С 2015 г. в перечень ЖНВЛП были добавлены 150 препаратов, в 2019 г. их общее число составило 735. В это число входят самые современные и высокотехнологичные препараты, в том числе большое количество противоопухолевых препаратов.



## Редакционный совет номера «Акушерство и гинекология»

**Сухих Г.Т.**, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

**Аполихина И.А.**, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

**Ашрафян Л.А.**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, Российский научный центр рентгенодиагностики (Москва, Россия) (*гинекология*)

**Воронов Д.А.**, д.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

**Гончарова О.В.**, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*восстановительная медицина*)

**Долгушина Н.В.**, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

**Драпкина Ю.С.**, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

**Дуриная Э.Р.**, к.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

**Козаченко А.В.**, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

**Назарова Н.М.**, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

**Прилепская В.Н.**, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

**Приходько А.М.**, к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

**Серов В.Н.**, академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

**Сметник А.А.**, к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

**Сыркашева А.Г.**, к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

**Тетрушвили Н.К.**, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

**Хашукоева А.З.**, д.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*гинекология*)

**Хилькевич Е.Г.**, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

**Юренева С.В.**, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

## Editorial Board of the journal *Akusherstvo i Ginekologiya* = *Obstetrics and Gynecology*

**Sukhikh G.T.**, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; I.A. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

**Apolkhina I.A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; I.A. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

**Ashrafyan L.A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

**Voronov D.A.**, Dr. of Sci. (Med.), Assistant Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

**Goncharova O.V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Restorative medicine*)

**Dolgushina N.V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

**Drapkina Yu.S.**, a postgraduate student, National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

**Durinyan E.R.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

**Kozachenko A.V.**, Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

**Nazarova N.M.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

**Prilepskaya V.N.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Worker of Science of RF, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

**Prikhod'ko A.M.**, Cand. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

**Serov V.N.**, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynaecology*)

**Smetnik A.A.**, Cand. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

**Syrkasheva A.G.**, Cand. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

**Tetruashvili N.K.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

**Khashukoeva A.Z.**, Dr. of Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

**Khil'kevich E.G.**, Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; I.A. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynaecology*)

**Yureneva S.V.**, Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)